

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**ESERCIZIO FISICO ADATTATO IN ONCOLOGIA PEDIATRICA:
progetto Stai Bene 2.0, un caso di studio nello sport agonistico**

Relatore: Dott. Francesco Campa

Laureando: Angela Tauro

N° di matricola: 2002511

Anno Accademico 2022/2023

A Teresa, con affetto.

INDICE

RIASSUNTO	2
INTRODUZIONE	3
1. ONCOLOGIA PEDIATRICA	4
1.1. Dati epidemiologici	4
1.2. Sintomatologia.....	8
1.3. Terapia.....	8
1.3.1. <i>Effetti collaterali della chemioterapia</i>	8
1.3.2. <i>Effetti collaterali della radioterapia</i>	9
1.4. Sarcoma di testa e collo	10
2. ATTIVITÀ FISICA ED ESERCIZIO	13
2.1. L'attività fisica in oncologia pediatrica.....	13
2.2. Gli effetti benefici	15
2.3. Il futuro della ricerca	16
2.4. Interventi di esercizio fisico combinato	18
3. PROGETTO STAI BENE 2.0	21
4. MATERIALI E METODI	23
4.1. Presentazione del caso di studio	23
4.1.1. <i>Test di valutazione motoria</i>	23
4.1.2. <i>Programma d'intervento</i>	27
4.2. Risultati	33
4.3. Discussione.....	35
4.3.1. <i>Considerazioni finali</i>	36
5. CONCLUSIONE	38
BIBLIOGRAFIA	39
SITOGRAFIA	45

RIASSUNTO

Il cancro è una delle maggiori cause di morbilità e mortalità mondiale, caratterizzato da sintomi ed effetti collaterali della terapia che condizionano negativamente la qualità di vita dei pazienti. Nella letteratura scientifica degli ultimi anni si è posta maggior attenzione nei confronti dei pazienti pediatrici con diagnosi di cancro e dei trattamenti atti a diminuire la sofferenza fisica e psicologica derivata dalla malattia. L'attività fisica sembra costituire un'opportuna strategia per aumentare i livelli di *fitness* cardiorespiratoria e forza muscolare, spesso ridotti a causa della patologia o dell'inattività della vita ospedaliera. Lo stato dell'arte in questo campo, tuttavia, possiede dei limiti: il ridotto campione di RCTs presenti in letteratura e la mancanza di protocolli d'allenamento omogenei e confrontabili. Sono necessarie linee guida sull'esercizio fisico che tengano in considerazione le diverse tipologie, le varie fasi della malattia in associazione ad interventi formativi in ambito psicosociale.

Stai Bene 2.0 è un progetto di ricerca promosso dall'Associazione Italiana contro le Leucemie-linfomi e mieloma (AIL) a supporto dei bambini seguiti dall'Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova. L'obiettivo generale del progetto è promuovere il benessere psicofisico del paziente attraverso la collaborazione di personale qualificato (medici, psicologi, fisioterapisti e chinesiologi). A tal proposito verrà esposto il percorso di un caso di studio. T.B. di 14 anni, affetta da sarcoma del collo con secondarismi polmonari, prima della diagnosi svolgeva 13 ore settimanali di attività agonistica, ginnastica artistica e atletica leggera. L'obiettivo di ricerca è valutare gli effetti di un programma d'allenamento personalizzato, composto da una seduta a settimana per dieci settimane, con la somministrazione della batteria di test valutativi: *Sit-to-Stand 30" test*, *Sit up 30" test*, *Flamingo balance test*, *Push up 30" test*, *Sit and reach test*, al basale e al termine del programma di intervento. In linea con la letteratura scientifica citata, anche nel presente caso studio è stato osservato che l'esercizio fisico può garantire il mantenimento di forza muscolare degli arti superiori, inferiori e dell'addome, capacità di equilibrio e flessibilità miofasciale, nonostante l'aggressività della malattia e della terapia.

INTRODUZIONE

Con il termine tumore o neoplasia si indica un gruppo eterogeneo di patologie con eziologia, sintomi, complicanze e trattamenti differenti in base al tessuto e organo colpiti. Il tumore può derivare dalla mutazione di alcuni geni che controllano la moltiplicazione cellulare. In questo processo alcune proteine vengono sintetizzate in maniera anomala, e le cellule tumorali sfuggono al controllo immunologico dell'organismo, dando via alla proliferazione del tumore stesso e ad eventuale diffusione locale o a distanza (Abbas et al., 2008, p397-398).

I tumori possono essere benigni e sono caratterizzati da una crescita lenta ma progressiva, sono poco aggressivi e non danno diffusione a distanza (ad esempio polipi e cisti). I tumori maligni, comunemente denominati “cancro”, invece, si contraddistinguono per una crescita rapida, per la capacità di invadere i tessuti circostanti e di dare metastasi a distanza; sono perciò molto aggressivi e possono portare a morte il paziente se non trattati (ad esempio carcinoma e sarcoma), costituendo un serio problema di salute pubblica per il continuo aumento dei casi rilevati (Fondazione AIRC).

Secondo la dodicesima edizione del volume “I numeri del cancro in Italia”, nel corso del 2022 è stato calcolato che in Italia siano state eseguite più di 390.000 nuove diagnosi di tumore, escludendo i tumori della cute non melanomi.

La principale causa dell'aumento delle diagnosi rimane l'invecchiamento della popolazione, tuttavia i tumori possono colpire qualunque fascia di età. Il documento ha evidenziato inoltre la ricaduta della pandemia da SARS CoV 2 sul blocco delle attività di *screening* e cura, ma grazie ai progressi della ricerca scientifica in campo genetico ed epigenetico, è aumentata la possibilità di fornire una diagnosi precoce e un trattamento terapeutico personalizzato migliorando l'approccio alla malattia rispetto al passato (AIOM et al., 2022; ICGC PedBrain-Seq Project et al., 2018).

1. ONCOLOGIA PEDIATRICA

Il cancro è una delle principali cause di morbilità e mortalità nei soggetti di età pediatrica in tutto il mondo, infatti costituisce una delle priorità nell'ambito della sanità mondiale. I principali tumori dell'età evolutiva sono leucemie e linfomi, a seguire i tumori del sistema nervoso centrale, i sarcomi delle ossa e dei tessuti molli, il neuroblastoma e il retinoblastoma, i tumori delle cellule germinali (Filbin & Monje, 2019, p 1).

Nella *review* di Pfister et al., 2022 è stato riassunto brevemente il volume 7 *WHO classification of pediatric tumors* (2020), il primo interamente dedicato ai tumori pediatrici, che sono stati trattati precedentemente, solo all'interno dei volumi dedicati agli adulti.

La sopravvivenza al cancro, a partire dagli anni '60, è aumentata del 50% nella maggior parte dei Paesi ad alto reddito (Erdmann et al., 2021). Gli obiettivi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, attraverso *The Global Initiative for Childhood Cancer* sono migliorare la qualità di vita, eliminare il dolore e controllare la sofferenza dei bambini oncologici, raggiungendo il 60% di sopravvivenza mondiale entro il 2030. Considerando anche i limiti di molti Paesi a basso reddito per la difficoltà di accedere alle cure, questo ambizioso progetto consentirà di ottenere il raddoppio approssimativo dell'attuale tasso di remissione della malattia con un milione di bambini guariti in più nel prossimo decennio.

1.1. Dati epidemiologici

L'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro e l'Associazione Internazionale dei Registri Tumori hanno collaborato per raccogliere all'interno dei due volumi *International Incidence of Childhood Cancer*, i dati sull'incidenza del cancro infantile nei bambini di età compresa tra 0-14 anni, rispettivamente negli anni '70 (IICC volume 1) e '80 (IICC volume 2).

Successivamente è stato condotto uno studio da Steliarova-Foucher et al., 2017 (pp 719-727) che estendeva la fascia di età a 0-19 anni, nel decennio 2001-2010 (IICC volume 3). I dati sono stati raccolti in 532 registri oncologici, di cui solo 153,

provenienti da 62 Paesi dei 5 Continenti, soddisfacevano i criteri di inclusione. Sono stati calcolati i tassi di incidenza standardizzati suddivisi per sesso, fascia d'età, distribuzione geografica e tipo di tumore.

Region	Paediatric dataset			General dataset
	Age 0-4 years	Age 5-9 years	Age 10-14 years	Age 15-19 years
	ASR	ASR	ASR	ASR
North Africa	132,2	101,2	93,3	139,7
Sub-Saharan Africa	70,1	52,4	42,3	145,7
Central America and Caribbean	164,7	104,0	109,9	143,7
South America	174,9	107,9	108,1	163,5
Canada	235,6	116,2	125,0	219,8
USA, Native Americans	114,7	57,7	68,0	111,1
USA, API	158,8	84,3	92,8	134,5
USA, Black	158,5	92,5	109,0	145,0
USA, White Hispanic	218,2	124,3	134,3	196,3
USA, White NH	239,4	122,9	131,5	229,8
East Asia	190,3	93,3	110,4	146,9
South Asia*	95,5	84,9	79,6	90,3
Southeast Asia	154,1	96,0	100,4	112,9
West Asia	175,9	114,6	123,5	191,4
Eastern Europe	196,1	108,8	113,0	175,9
Northern Europe	205,5	113,9	126,6	204,6
Southern Europe	218,2	135,4	146,8	243,6
Western Europe	213,1	123,6	129,3	227,6
Oceania	209,6	110,3	124,7	240,1

Tabella 1

Tasso di incidenza standardizzato per età (ASR) per regione, entrambi i sessi, 2002-10.

Statistiche per fascia d'età 0-14 anni si basa sul set di dati pediatrico. Statistiche per fascia d'età 15-19 anni si basa sul set di dati generale. Isolano asiatico del pacifico (API); non ispanico (NH); * dati limitati all'India. (The Lancet Oncology, 2017, p 6).

I risultati mostrano che in tutti i Paesi l'incidenza per milione era maggiore nei maschi (163,2) rispetto alle femmine (143,6) in particolare nelle fasce di età tra 0-4 anni (197,1) e tra 15-19 (185,3). Il tasso di incidenza standardizzato per età (ASR) nella fascia 0-14 anni, risultava inferiore a 100 casi per milione in Africa subsahariana, Asia meridionale (India) e per i nativi americani degli Stati Uniti; risultavano le più colpite invece, alcune sottopopolazioni del Nord America,

dell'Europa e in Oceania, in cui l'ASR rilevato era superiore a 150 per milione di bambini per anno [figura 1]. Per quanto riguarda i giovani di età compresa tra 15 e 19 anni, l'ASR più basso è stato osservato nell'Asia meridionale (India), mentre i più alti in alcune popolazioni prevalentemente bianche del Nord America (Canada), Europa e Oceania.

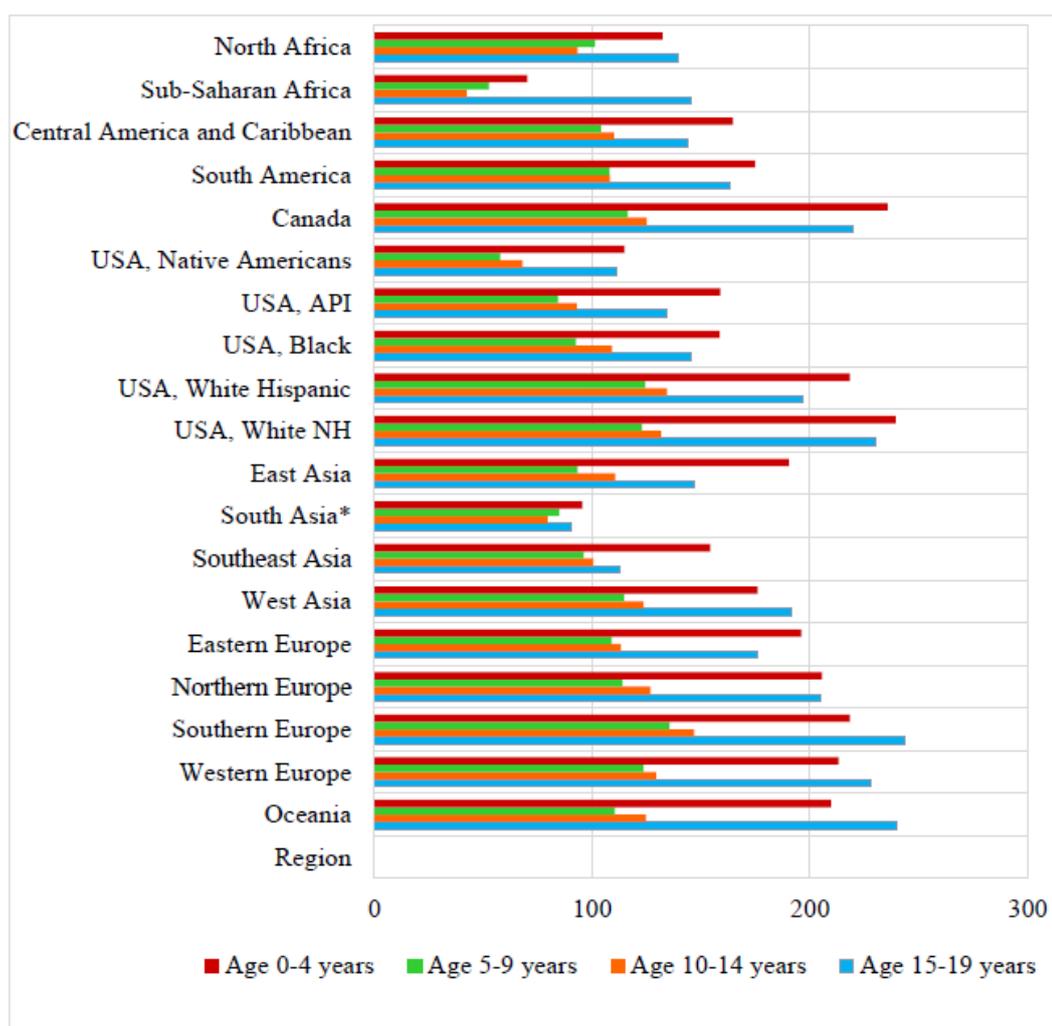


Figura 1

Tasso di incidenza standardizzato per età (ASR) per regione, entrambi i sessi, 2002-10. Statistiche per fascia d'età 0-14 anni si basa sul set di dati pediatrico. Statistiche per fascia d'età 15-19 anni si basa sul set di dati generale. Isolano asiatico del pacifico (API); non ispanico (NH); * dati limitati all'India.

Dall'analisi dei dati emergeva una differente percentuale di distribuzione della tipologia di cancro in base all'età [Figura 2]. La leucemia rappresentava il 36,1% di tutti i casi di cancro nella fascia di età tra 0-4 anni, con progressiva diminuzione, fino al 15,4%, nella fascia compresa tra 15-19 anni. Il linfoma mostrava un andamento inverso: dal 5,3% nella fascia tra 0-4 anni fino al 22,5% tra i 15-19 anni. In età compresa tra 0-4 anni i tumori del sistema nervoso centrale risultavano il tipo di cancro più frequente dopo la leucemia. Il melanoma, i tumori epiteliali, quelli delle cellule germinali e delle gonadi presentavano un aumento della percentuale con il crescere dell'età. I dati sui sarcomi dei tessuti molli non mostravano variazioni rilevanti.

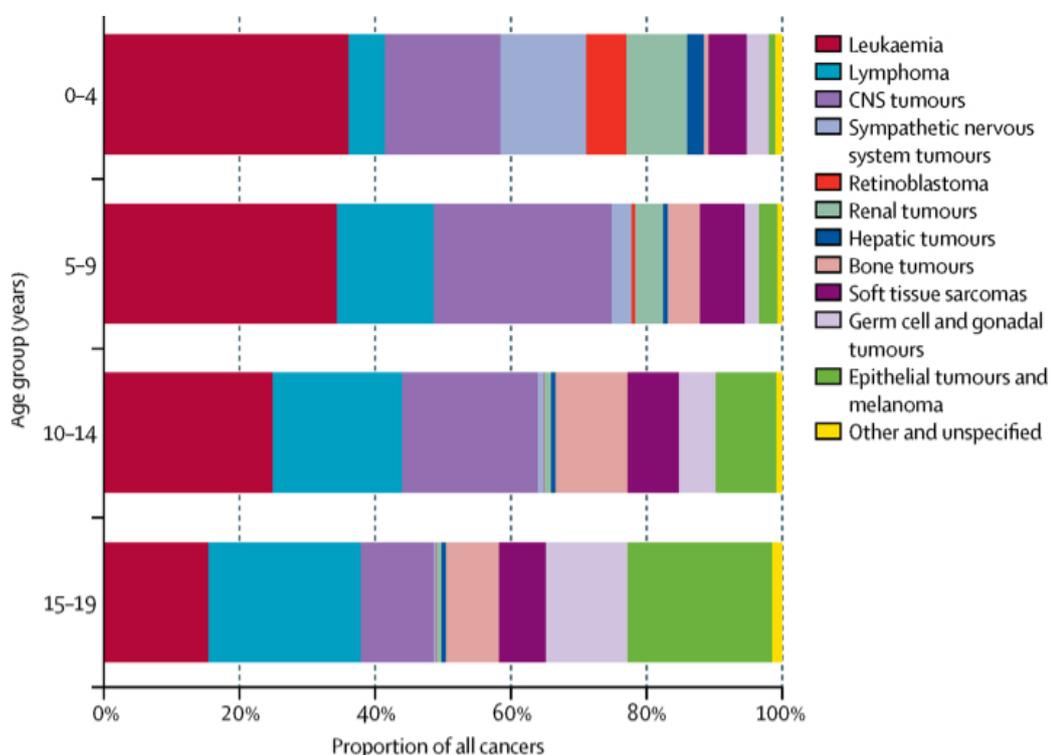


Figura 2

Distribuzione proporzionale del tipo di cancro per fascia d'età, 2001-2010, totalità dei Paesi inclusi nel registro. Riportati secondo la classificazione internazionale dei tumori infantili, volume 3. Statistiche per fascia d'età 0-14 anni si basa sul set di dati pediatrico. Statistiche per fascia d'età 15-19 anni si basa sul set di dati generale. (Steliarova-Foucher et al., 2017, p 723).

1.2. Sintomatologia

Nell'ambito dell'oncologia pediatrica i segni e i sintomi sono molto aspecifici e di difficile inquadramento diagnostico data la loro eterogeneità; possono manifestarsi febbre inspiegabile e persistente, pallore, mancanza di energia, perdita di peso, rigonfiamento dell'addome, tumefazione di altri distretti corporei, dolore muscoloscheletrico e frequenti ematomi senza traumi apparenti, mal di testa, spesso accompagnato da vomito, strabismo, epistassi, sudorazione notturna, improvvise alterazioni dello stato d'animo, del comportamento e del rendimento scolastico (Carberry et al., 2018; Haimi et al., 2011).

1.3. Terapia

Il primo approccio terapeutico nei tumori solidi è rappresentato dalla chirurgia che a seconda dei casi può essere risolutiva, in particolare se la massa tumorale è sufficientemente piccola e venga asportata completamente.

La chemioterapia (CT) è un trattamento farmacologico ad azione citotossica in grado di bloccare o ridurre la proliferazione incontrollata delle cellule tumorali.

La radioterapia (RT) utilizza radiazioni ionizzanti diretti contro il tumore con il fine di ridurre la dimensione. Può essere utilizzata come unica terapia o in preparazione all'intervento chirurgico.

I farmaci biologici sfruttano meccanismi molecolari contro il cancro, mentre l'immunoterapia è in grado di stimolare il sistema immunitario nel riconoscere e colpire le cellule tumorali (Fondazione AIRC).

1.3.1. Effetti collaterali della chemioterapia

Gli effetti collaterali variano in base all'individuo, alla tipologia di tumore e alla terapia utilizzata.

La CT agisce a livello sistemico e può danneggiare anche organi sani, in particolare le cellule a rapida replicazione come gli epitelii, le mucose dell'apparato gastroenterico, le cellule del sistema immunitario e degli organi ematopoietici.

Pertanto si possono manifestare uno stato di affaticamento denominato *fatigue*, disturbi del sonno più accentuati durante la terapia e nei giorni seguenti.

Le cellule delle mucose dell'apparato digerente sono molto sensibili all'azione farmacologica della CT con insorgenza di mucositi e ulcere orali, nausea e vomito, diarrea o stipsi, diminuzione dell'appetito e calo ponderale. Contestualmente la terapia provoca alterazione del numero dei globuli rossi e delle piastrine con comparsa di ematomi, sanguinamenti e anemia; la diminuzione leucocitaria può esporre i pazienti a infezioni talvolta gravi.

Per un danno neuropatico periferico alcuni pazienti presentano modificazioni della sensibilità di mani e piedi, con formicolio transitorio. Non meno importanti sono gli effetti collaterali sul sistema cardiorespiratorio, fegato e reni, e l'aumento dell'incidenza di eventi tromboembolici. Di forte impatto emotivo e sociale è la caduta di peli e capelli; indebolimento delle unghie, secchezza cutanea e delle mucose del tratto uro-genitale (Fondazione AIRC).

1.3.2. Effetti collaterali della radioterapia

Gli effetti collaterali della RT sono riconducibili ad infiammazione della area sottoposta alla terapia. Di natura lieve o più intensa a seconda delle condizioni generali del soggetto, della sede del tumore e del tipo stesso di terapia.

Vengono classificati in effetti a breve e lungo termine a seconda se insorgono subito dopo o tardivamente rispetto al trattamento, ma sono spesso temporanei. Reazioni cutanee dipendono dalla sensibilità della cute, dalla superficie trattata e consistono in arrossamenti e irritazione al pari di un'ustione più o meno grave. Nella maggior parte dei casi gli effetti sulla pelle sono transitori, tuttavia possono insorgere teleangectasie o esiti cicatriziali.

La caduta dei peli e capelli, nella zona di cute trattata, è generalmente reversibile. La *fatigue* che insorge durante il trattamento, talvolta permane fino alla sospensione della RT.

Ansia, nervosismo, tristezza fino ad uno stato depressivo, sono emozioni dovute in particolar modo alla preoccupazione per la patologia e la terapia che necessita. I più

svariati disturbi gastroenterici comprendono soprattutto iporessia, secchezza alla bocca. In alcuni casi a seconda del tessuto/organo trattati si può instaurare fibrosi con retrazione e danno a lungo termine (Fondazione AIRC).

1.4. Sarcoma di testa e collo

Il sarcoma pediatrico è un tumore maligno che costituisce circa il 13% di tutti i tumori dell'età giovanile (0-20 anni) la cui origine sembrerebbe derivare dalla trasformazione neoplastica di cellule mesenchimali, precursori del tessuto osseo (osteosarcoma, sarcoma di Edwig) o dei tessuti molli (Gallaway et al., 2020; Hernandez Tejada et al., 2021, p 1).

Tra il 2003 e il 2008, all'interno della seconda monografia *I TUMORI IN ITALIA-RAPPORTO 2012 I tumori dei bambini e degli adolescenti*, (2012) p124, l'Associazione AIRTUM ha calcolato il tasso di incidenza ASR di sarcoma dei tessuti molli corrispondente a 12,1 casi per milione, sulla popolazione europea di bambini e ragazzi (0-19 anni). I più comuni risultano il rhabdomyosarcoma (36% dei casi) e il fibrosarcoma (15% dei casi).

Per quanto riguarda l'epidemiologia dei tumori di testa e collo (T&C) i dati disponibili in letteratura sono pochi (Arboleda et al., 2020), tuttavia sembrano mostrare un aumento dei casi con significativa incidenza (Schwartz et al., 2015). Lo studio di coorte retrospettivo di Lilja-Fischer et al., 2019 (pp 36-41) ha osservato su un campione di 584 pazienti con diagnosi di cancro infantile (0-15 anni), che 85 soggetti (15%) presentava un *Primary cancer* nella regione di T&C. Dai dati raccolti sono emersi quali tumori più frequenti: la leucemia acuta, il linfoma e il sarcoma, rispettivamente riscontrati nel 33%, 29% e 24%.

Ad ogni paziente è stato associato uno o più segni e sintomi, tuttavia la tumefazione risultava primario, riportato dall'87% dei casi, mentre il dolore solo dal 22%. Sintomi sistemici più comuni sono la *fatigue* (35%), la febbre (27%) e il calo ponderale (18%) [Tabella 3; Figura 3].

Segni e sintomi	Tutti i pazienti n = 85	Leucemia n = 28	Linfoma e LCH* n = 30	Neuroblastoma n = 4	Sarcoma n = 20	Carcinoma n = 3
Tumore/gonfiore	62	18	28	2	12	2
Fatica	30	19	10	1	0	0
Febbre	23	15	6	1	1	0
Dolore	19	10	2	1	6	0
Perdita di peso	15	7	7	1	0	0
Pallore	14	14	0	0	0	0
Dispnea	10	3	4	1	2	0
Epistassi	9	6	0	0	3	0
Ostruzione nasale	8	0	4	0	4	0
Sudorazione	5	3	2	0	0	0
Secrezione nasale	5	0	0	1	4	0

Tabella 3

Segni e sintomi nelle più frequenti patologie neoplastiche di età pediatrica nella zona di T&C, p 38.

* Istiocitosi a Cellule di Langherans.

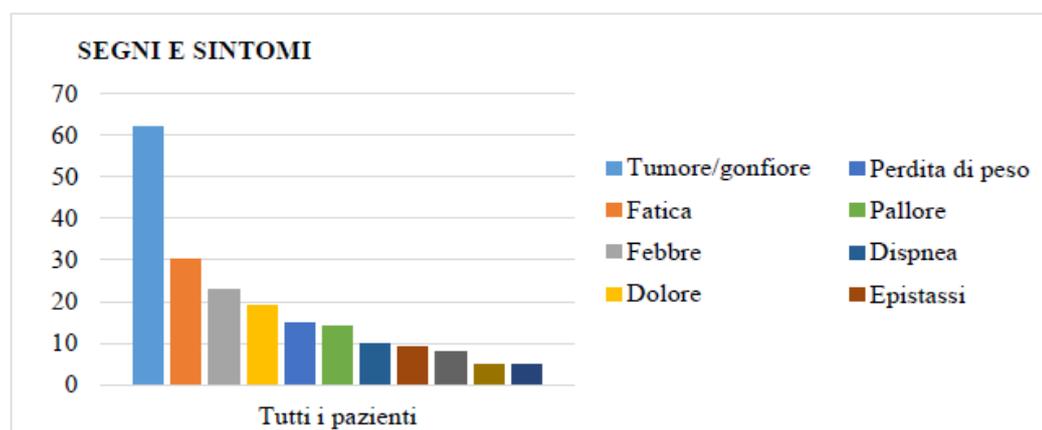


Figura 3

Segni e sintomi dei pazienti patologie neoplastiche di età pediatrica nella zona di T&C.

Inoltre lo studio ha osservato che dei 20 pazienti con sarcoma di T&C, la stragrande maggioranza aveva cellule neoplastiche con sede nella testa, 7 nel collo e un solo caso nel mediastino (più localizzazioni per paziente).

Lo studio preso in considerazione fornisce dati che derivano da un database molto completo su una popolazione di bambini affetti da cancro, tuttavia con dei limiti

come la ridotta numerosità, la conduzione retrospettiva attraverso elementi raccolti da cartelle cliniche preesistenti, senza il confronto con un gruppo di controllo.

Dato molto rilevante, da non sottovalutare, è che segni e sintomi come tumefazione e febbre possono portare i clinici a sospettare una malattia infettiva con ritardata diagnosi di cancro di T&C.

Tutti questi risultati sono di supporto alla buona pratica clinica e alle linee guida dove si sottolinea come un bambino con una tumefazione non chiara della regione di T&C deve essere indirizzato con sollecitudine al Pediatra o allo Specialista Otorinolaringoiatra o Neurologo.

2. ATTIVITÀ FISICA ED ESERCIZIO

L'attività fisica viene definita, da parte di alcune analisi concettuali (Caspersen et al., 1985, pp 126,128; Dasso, 2019) e dalla *World Health Organization*, (2020) come “qualunque movimento prodotto dall'apparato muscolo-scheletrico che comporti dispersione di energia”. L'esercizio fisico nell'ambito dell'attività fisica viene definito pianificato, strutturato e ripetitivo, con l'intento di migliorare o mantenere determinate caratteristiche fisiche del soggetto: *fitness*, *performance* e salute. La sua relazione con lo stato di salute è da tempo consolidata, innumerevoli studi, come la *Narrative Review* di Warburton, 2006, hanno dimostrato come l'esercizio fisico contribuisca alla prevenzione di malattie croniche come patologie cardiovascolari, diabete, cancro, ipertensione, obesità, osteoporosi e depressione, riducendo il rischio di mortalità prematura.

Un esempio viene fornito dallo studio di coorte prospettico di Wen et al., 2011 che ha osservato, in un campione di soggetti provenienti da Taiwan, la diminuzione del rischio di mortalità correlata al volume di attività fisica giornaliera, stabilendone un minimo raccomandabile. Sono state fornite anche linee guida suddivise per fasce d'età (*WHO*, 2020) per quel che riguarda gli effetti sulla salute in risposta all'attività fisica e alla sedentarietà.

2.1. L'attività fisica in oncologia pediatrica

L'attività fisica di tipo ludico e sportivo porta ad uno sviluppo psicofisico equilibrato in bambini e adolescenti, ma l'insorgenza di una malattia in particolare di tipo oncologico può interrompere le attività abituali e influenzare negativamente la qualità di vita in età evolutiva.

La revisione sistematica e metanalisi di Morales et al., 2018 ha osservato dai dati raccolti su bambini con cancro, durante il periodo di terapia, una diminuzione dei livelli di attività fisica dal 74% al 91% causata dal ricovero o dalla convalescenza domiciliare. La *Health-Related Quality of Life* (HRQoL) viene condizionata negativamente da bassi livelli di *fitness* cardiorespiratoria (CRF), ridotta forza muscolare e incapacità di svolgere le attività quotidiane (ADL). Inoltre gli effetti

collaterali della chemioterapia citati nel capitolo precedente sono un ulteriore impedimento alla partecipazione dei piccoli pazienti ad attività di esercizio fisico.

Il *Pediatric Oncology Exercise Manual* (POEM) (pp 17-35) fornisce indicazioni valide sulla pratica di esercizio fisico in oncologia pediatrica e sugli ostacoli che si possono presentare, infatti la CT comporta un decondizionamento muscolare e affaticamento (*fatigue*), maggior rischio di cadute e fratture da fragilità per osteopenia. La RT può causare danni sul tessuto nervoso centrale con conseguenti alterazioni cognitive, ad esempio deficit dell'attenzione e della socializzazione, effetti cicatriziali sul parenchima cardio-polmonare che possono comportare a lungo termine ridotta tolleranza durante l'attività fisica con ripercussioni di carattere psicologico. L'affaticamento comunque è il sintomo più comune, debilitante e mal tollerato nei pazienti pediatrici affetti da cancro, collegato alla malattia ma soprattutto al trattamento chemioterapico.

In uno Studio Randomizzato Controllato (RCT) danese di Thorsteinsson et al., 2017, i bambini con età media di 11 anni trattati con CT, venivano sottoposti ai test fisiologici *VO_{2peak} test*, *Timed-Up-and-Go test (TUG)*, *Sit-to-Stand test (STS)*, *Grip strenght*, *Flamingo balance test* e *Andersen Fitness test*, alla diagnosi, a 3, 6 mesi e dopo un anno dal termine della terapia. Le valutazioni eseguite mostravano una significativa riduzione della *fitness* cardiorespiratoria nei bambini ammalati, rispetto ai controlli sani di pari età. Successivamente Van Dijk-Lokkart et al., nel 2019 hanno studiato bambini con cancro (7-18 anni), sottoposti a sedute di allenamento cardiorespiratorio e di forza muscolare, attraverso l'autosomministrazione del *Pediatric Quality-of-Life Questionnaire Multidimensional Fatigue Scale* e del *Self-and-Parents Report* ai loro genitori al basale, a 4 e a 12 mesi. Il disegno di studio si incentrava sulla misurazione della *fatigue* correlata al cancro pediatrico. L'aumento dell'attività fisica sembrava essere associato ad un minore affaticamento connesso al cancro infantile, con beneficio a lungo termine riscontrato in coloro che sono sopravvissuti poiché può portare ad un miglioramento della qualità di vita e un minor rischio di mortalità.

2.2. Gli effetti benefici

Alla luce dei dati scientifici raccolti nel corso degli ultimi anni, sono state formulate ipotesi di ricerca sui potenziali effetti benefici dell'attività fisica nella popolazione pediatrica affetta da patologie oncologiche. Per limitare gli esiti negativi correlati alla malattia e al suo trattamento e migliorare la qualità di vita, si è posta maggiore attenzione ad interventi di esercizio fisico come terapia di supporto con beneficio anche a lungo termine (Fiuza-Luces et al., 2017; Rustler et al., 2017).

La revisione sistematica condotta da Braam et al., 2016 ad esempio, aggiorna i dati ottenuti nel 2011 (Braam et al., 2013). Sono stati considerati 6 studi RCTs o CCTs i cui gruppi di intervento hanno svolto un programma di esercizio fisico entro cinque anni dalla diagnosi di cancro con l'obiettivo di osservare gli effetti confrontandoli con il gruppo di controllo.

Per quanto riguarda l'idoneità cardiorespiratoria i test *9 Minute Run-Walking Test* e *Timed Up and Down Stairs Test* sono stati gli unici ad aver ottenuto risultati comparabili, tra gli studi considerati, insieme al BMI. Sono emersi miglioramenti nel 9MWT e nel BMI con valori standardizzati rispettivamente di 0.69 e 0.59. In generale si può assumere che ci sono stati alcuni benefici su composizione corporea, flessibilità, idoneità cardiorespiratoria, forza muscolare e qualità di vita ma la qualità delle prove era bassa per fornire risultati convincenti.

Nella maggior parte delle revisioni prese in esame, tuttavia, non è stato evidenziato alcun evento avverso attribuibile alle sessioni di allenamento e ai test condotti (Baumann et al., 2013; Morales et al., 2018); si è osservato invece che l'esercizio fisico è un intervento sicuro e affidabile per contrastare l'inattività tipica delle cure oncologiche (Baumann et al., 2013; Morales et al., 2018; Rustler et al., 2017).

Nel POEM vengono difatti confermati i benefici dell'attività fisica sulla *Health-related fitness* che comprende *Cardiorespiratory fitness*, *Fatigue*, Forza e Resistenza alla fatica muscolare, Composizione corporea e Flessibilità.

Non meno importanti i miglioramenti sulla qualità di vita e nella sfera psicosociale come l'aumento dell'autostima, il miglioramento delle funzioni cognitive e la riduzione dell'ansia. Va tenuto in considerazione che i cambiamenti fisici e la prolungata assenza da scuola, per poter svolgere esami e terapie, portano con sé

difficoltà in un'età d'accrescimento, caratterizzata dall'affermazione della propria personalità, e della vita sociale. L'aumento di forza muscolare, ad esempio permetterebbe al bambino di giocare con gli altri e svolgere le attività all'aperto affaticandosi di meno. (Fiuza-Luces et al., 2017; Thorsteinsson et al., 2013).

2.3. Il futuro della ricerca

La revisione sistematica di 149 studi di Söntgerath et al., 2022 (11.639 partecipanti e 63 diversi strumenti di misurazione), analizza le metodiche utilizzate per misurare la forza muscolare, la velocità, la flessibilità, l'andatura, la mobilità funzionale, le prestazioni motorie e la *fitness* cardiorespiratoria in soggetti affetti da cancro diagnosticato a meno di 21 anni e sopravvissuti.

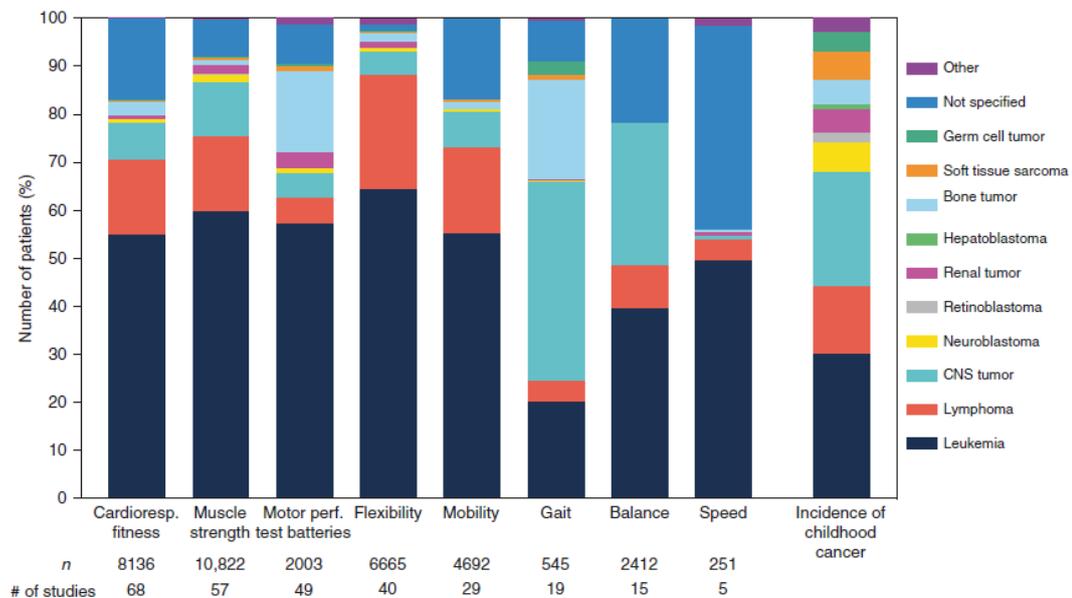


Figura 4

Distribuzione percentuale del tipo di cancro diagnosticato ai soggetti presi in esame dagli studi analizzati, in funzione del tipo di valutazione di performance fisica e funzionale. Confronto con l'incidenza mondiale di cancro pediatrico (Söntgerath et al., 2022).

È emerso che le funzioni fisiche sono state valutate in misura minore durante il trattamento oncologico in acuto, periodo in cui sarebbe più necessario un preciso

monitoraggio; la *Cardiorespiratory fitness* e la forza muscolare si rivelano i risultati di maggior interesse e indagine poiché rappresentano qualità legate ad attività quotidiane, per lo più testate dai fisioterapisti in ospedale (6MWT, forza di presa e TUG).

Negli studi analizzati ci sono limiti metodologici, ad esempio: il fatto che andatura, equilibrio e velocità sono state valutate rispettivamente solo in 19, 15 e 5 studi, la mancata distinzione dei programmi di intervento in base alla tipologia di cancro e la scarsa considerazione delle forme più rare come il sarcoma dei tessuti molli [Figura 4].

Le revisioni sistematiche prese in esame (Baumann et al., 2013; Braam et al., 2016; Morales et al., 2018; Rustler et al., 2017; Söntgerath et al., 2022) concordano sulla difficoltà nel comparare gli studi per eterogeneità dei protocolli d'allenamento e di misurazione con difficile interpretazione dei risultati. Inoltre la scarsità di fonti e la piccola dimensione del campione analizzato non consente di formulare raccomandazioni precise e conclusive su un programma di allenamento fisico ottimale in pazienti oncologici pediatrici.

Con questi presupposti gli obiettivi futuri da considerare sono il miglioramento della metodologia di studio, il raggiungimento di un campione maggiore con il fine di poter considerare solo studi omogenei e comparabili, la generazione di un registro di dati su bambini e adolescenti affetti da cancro allo scopo di migliorarne il trattamento e ridurre gli effetti negativi della malattia e delle terapie (Baumann et al., 2013; Söntgerath et al., 2022). In aggiunta secondo Rustler et al., 2017 si rende necessaria la standardizzazione metodologica con il consenso degli Esperti per stabilire una procedura di intervento concorde, come la *FITT* che è attualmente utilizzata e monitora le variabili di Frequenza, Intensità, Tempo e Tipologia d'allenamento.

Auspicabile sarà dunque adeguare gli interventi di attività fisica alla tipologia di cancro e alla fase di malattia e terapia (in acuto o nel periodo di mantenimento) e considerare le forme più rare come nello studio spagnolo RCT di Fiuza-Luces et al., 2017, che ha valutato gli effetti dell'esercizio fisico combinato in pazienti pediatrici affetti da tumori solidi extracranici sottoposti a CT neoadiuvante.

Sono stati randomizzati 24 pazienti (gruppo d'intervento) e 25 (gruppo di controllo) tra 4-18 anni; il protocollo consisteva in tre sessioni d'allenamento a settimana della durata di 60-70 minuti con macchinari specifici progettati per la costituzione corporea dei bambini. I partecipanti sono stati valutati all'inizio, alla fine del trattamento neoadiuvante (19±2 mesi circa) e dopo due mesi. L'*endpoint* primario era misurare la forza muscolare superiore ed inferiore del corpo; l'*endpoint* secondario includeva la *fitness* cardiorespiratoria, la capacità funzionale durante le attività della quotidianità (ADL), i livelli di attività fisica, il BMI e la *Quality of Life* (QoL). L'adesione era del 68% circa, non sono stati segnalati eventi avversi durante l'allenamento.

Nel gruppo d'intervento sono stati riscontrati effetti positivi riguardo l'*endpoint* primario con il passare del tempo, mentre non ci sono stati miglioramenti nell'*endpoint* secondario. Da questo studio è emerso che l'allenamento può aumentare la forza muscolare nonostante l'aggressività della terapia e può essere applicato in sicurezza in pazienti con tumori solidi in trattamento chemioterapico adiuvante.

2.4. Interventi di esercizio fisico combinato

L'attività fisica migliora la qualità di vita e sembra essere correlata anche a effetti benefici di natura psicosociale, ma sono necessari ulteriori approfondimenti per confermarli.

La revisione sistematica di Rustler et al., 2017 ha analizzato 10 studi riguardanti gli effetti di un programma di intervento di esercizio fisico su pazienti con cancro pediatrico (<19 anni) durante trattamento (CT, RT, chirurgia, terapia combinata, trapianto di cellule staminali). Sono stati evidenziati considerevoli miglioramenti per quanto riguarda la percezione della propria funzione motoria, la sfera sociale, l'autostima, la salute mentale, la percezione del dolore e della durata del sonno. Uno dei primi studi, in questo ambito è stato il RCT danese di Thorsteinsson et al., 2013 che ha testato l'impatto di un programma di intervento di Riabilitazione combinato multimodale attraverso attività Sociale, Fisica ed Educativa per Bambini e Adolescenti malati di Cancro (RESPECT). Il gruppo di intervento era composto da

120 bambini (età compresa tra 6 e 18 anni), il gruppo di controllo comprendeva il fratello/sorella più vicino per età, i compagni di classe e un gruppo di bambini con cancro trattati l'anno precedente. L'attività fisica supervisionata in ospedale si concentrava su forza muscolare, *fitness* cardiorespiratoria ed equilibrio.

L'intervento educativo consisteva in una presentazione alla classe di 90 minuti sul cancro, gli effetti collaterali, la vita quotidiana in ospedale e le tensioni emotive, l'importanza dell'attività fisica durante il trattamento e il ruolo degli "ambasciatori". L'inclusione di due ambasciatori (due compagni di classe che due volte al mese sarebbero andati a trovare il bambino malato, fungendo da intermediari tra l'ambiente scolastico e quello ospedaliero) è unica nella letteratura sulla riabilitazione del cancro infantile, ma porta anche potenziali preoccupazioni etiche legate allo stress emotivo e al rendimento scolastico degli ambasciatori stessi. Qualche anno dopo Nielsen et al., 2018 hanno affrontato la fattibilità dello studio RESPECT su 4 gruppi di bambini suddivisi in base alla diagnosi (leucemia, linfomi, tumori solidi extracranici e sistema nervoso centrale), sottoposti ai seguenti test: da sforzo cardiopolmonare, *Timed-Up-and Go* (TUG), *Sit-to-Stand*, *Grip strength*, *Flamingo balance*, *Handgrip strength*. Sono stati eseguiti 14 giorni dopo la diagnosi e 3 mesi post-diagnosi \pm 14 giorni; nessun bambino si è ritirato dallo studio. I principali limiti sulla fattibilità di RESPECT sono l'eterogeneità del campione sia per età (6-18 anni) che per l'alta numerosità dei protocolli terapeutici. Il principale punto di forza invece è stato l'alto tasso di partecipazione (96% dei bambini), e il basso tasso di *drop out*.

Un'esperienza più recente di RCT multicentrico venne condotta da Braam et al., 2018 e includeva 68 bambini con cancro (età inferiore a 13 anni) durante o entro 12 mesi dal termine della terapia, periodo dove le funzioni fisiche e psicosociali vengono compromesse maggiormente. Hanno ricevuto le cure consuete 33 bambini, mentre 26 hanno partecipato al programma di intervento che consisteva in 24 sessioni individuali di esercizio fisico in 12 settimane, sotto la supervisione di un fisioterapista e 6 sessioni di formazione psicosociale per bambini e 2 per i genitori. Sono state valutate l'idoneità fisica e la funzione psicosociale, al basale, dopo l'intervento e 12 mesi post-basale. A breve termine (12 settimane post-basale) non sono emerse differenze significative tra il gruppo d'intervento e di controllo, mentre

al *follow-up* di 12 mesi sono state riscontrate differenze significative sulla forza muscolare degli arti inferiori. Entrambi tuttavia hanno mostrato dei miglioramenti nel corso del tempo sulla densità minerale ossea (segni di un recupero naturale) e sull'HRQoL.

3. PROGETTO STAI BENE 2.0

Il progetto Stai Bene 2.0 è stato promosso dall'Associazione Italiana contro le Leucemie-linfomi e mieloma (AIL) a supporto dei bambini seguiti dall'Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera dell'Università di Padova. Nella presa in carico globale del piccolo paziente, grande importanza investe l'attività formativa di personale qualificato svolta da parte di un medico esperto, specialista in neuro-riabilitazione, dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS Eugenio Medea).

Sono stati precisati obiettivi specifici mirati a fornire supporto psicologico, assistenza riabilitativa senza soluzione di continuità tra il ricovero e la dimissione a domicilio del paziente. Non meno importante è stato promuovere l'attività ludica e motoria guidata da remoto con l'obiettivo generale di garantire il benessere psicofisico del paziente pediatrico durante il trattamento oncologico e la tempestiva e completa ripresa delle sue abilità psicofisiche.

Il progetto Stai Bene 2.0 prevedeva una durata di 18 mesi con l'arruolamento in un anno (01.01.2022 - 31.12.2022) di soggetti consecutivi di età compresa tra 0-18 anni affetti da patologie oncologiche, ematologiche maligne o ematologiche croniche. Veniva richiesta la firma del consenso informato da parte del partecipante o del genitore qualora minorenne.

Lo *screening* dei pazienti prevedeva una valutazione specialistica per individuare i bisogni della sfera psicologica e ludica. Contestualmente venivano definite le esigenze riabilitative e motorie attraverso test ripetibili durante tutto il periodo di allenamento e a conclusione del progetto.

Per quanto riguarda l'attività motoria, svolta attraverso piattaforme da remoto, sono stati coinvolti alcuni studenti dell'Università degli Studi di Padova, Corso di Laurea Magistrale in *Scienze e Tecniche dell'Attività Motoria Preventiva e Adattata* e Laurea Triennale in *Scienze Motorie*, con la supervisione dei Professori di riferimento.

Attualmente (27/06/2023) i bambini e ragazzi coinvolti in Stai Bene 2.0 per quanto riguarda l'attività motoria sono 72, tra i quali solo 52 hanno espresso il proprio consenso informato, aderendo formalmente al progetto di ricerca. Dei pazienti che

hanno iniziato l'attività motoria ci sono stati 7 *drop out* mentre 22 hanno raggiunto gli obiettivi previsti dal disegno di studio.

4. MATERIALI E METODI

Criteri di inclusione

- Età compresa tra 0-18 anni.
- Diagnosi di patologia oncologica, ematologica maligna o ematologica cronica.
- Presa in carico dal Centro di OncoPed tra il 01/01/2022 e il 31/12/2022.
- Firma del consenso alla partecipazione al progetto.

4.1. Presentazione del caso di studio

T.B. di 14 anni, ha aderito al progetto Stai Bene 2.0. a gennaio 2023, e una volta ricevuto il consenso informato della madre, è stato possibile interfacciarsi direttamente con lei. Lei è una ragazza sportiva, ha praticato ginnastica artistica dall'età di 5 anni per poi iniziare a svolgere anche allenamenti di atletica leggera per la quale è stata campionessa regionale in una delle discipline. Svolgeva allenamenti regolarmente per 13 ore settimanali, fino alla diagnosi oncologica quando ha dovuto interrompere le attività sportive.

Per quanto riguarda la storia clinica di T.B., scarse sono le notizie a disposizione. La documentazione e i dati anamnestici riguardanti la patologia e la terapia svolta non sono stati resi disponibili e, pertanto non verranno riportati. Da una visita fisiatrica, svolta il 18/01/2023, si evince la diagnosi di sarcoma del collo, con secondarismi polmonari. L'esame obiettivo del Fisiatra ha rilevato che la paziente era portatrice di PICC (catetere venoso centrale ad inserzione periferica) arto superiore sinistro, presentava cammino autonomo su punta e talloni ed in tandem privo di schema patologico, mostrava forza muscolare conservata in ogni distretto corporeo, Riflessi Osteotendinei presenti, Riflesso Cutaneo Plantare in flessione bilaterale. Non venivano evidenziati deficit sensitivi né alterazioni della mobilità attiva e passiva del collo in tutti i piani e nessuna rigidità o retrazioni articolari.

4.1.1. *Test di valutazione motoria*

In data 18/01/2023 il chinesiologo di riferimento, scelto per la valutazione della

condizione fisica di partenza di T.B., le ha somministrato la seguente batteria di test: *Sit-to-Stand 30" test*, *Sit up 30" test*, *Flamingo balance test*, *Push up 30" test*, *Sit and reach test*, *Handgrip test*.

SIT-TO-STAND 30" TEST



Equipaggiamento: sedia, cronometro.

Obiettivo: svolgere il maggior numero di ripetizioni in 30" di tempo.

Procedura: la partenza avviene in posizione seduta al centro della sedia, con le mani incrociate posate sulle spalle e i piedi appoggiati sul pavimento. Al via ci si alza completamente e ci si risiede; ripetere il movimento.

Numero di ripetizioni svolte	27
Considerazioni del chinesiologo	in alcune ripetizioni non è scesa bene

SIT UP 30" TEST



Equipaggiamento: tappetino, cronometro.

Obiettivo: svolgere il maggior numero di ripetizioni in 30" di tempo.

Procedura: la partenza avviene in posizione sdraiata supina sul tappetino, con i piedi a terra, le ginocchia flesse e le mani posate sulle cosce. Al via si sollevano le spalle e il busto fino a portare le mani sopra le ginocchia; ripetere il movimento.

Numero di ripetizioni svolte	9
Considerazioni del chinesiologo	nessuna

FLAMINGO BALANCE TEST



Equipaggiamento: mattonella da pilates, cronometro.

Obiettivo: appoggiare il piede libero a terra il minor numero di volte in 60" di tempo.

Procedura: la partenza avviene in posizione di equilibrio monopodalico sulla mattonella, con l'arto sollevato flesso e il piede posizionato vicino alle natiche afferrato a livello della caviglia con la mano ipsilaterale; l'arto controlaterale viene lasciato lungo il fianco. Mantenere la posizione fino al termine del tempo.

Numero di cadute dell'arto destro	0
Numero di cadute dell'arto sinistro	0
Considerazioni del chinesiologo	nessuna

PUSH UP 30" TEST



Equipaggiamento: tappetino, cronometro.

Obiettivo: svolgere il maggior numero di ripetizioni in 30" di tempo.

Procedura: la partenza avviene in posizione prona sul tappetino, con testa, busto, bacino e arti inferiori allineati, le ginocchia e le mani posate a terra con le braccia estese. Al via si abbassa il corpo fin quando i gomiti non formano un angolo di 90° e si spinge il pavimento portando nuovamente il corpo in posizione iniziale; ripetere il movimento.

Numero di ripetizioni svolte	22
Considerazioni del chinesiologo	Non sono state eseguite perfettamente e c'è stata un po' di fatica al termine del test

SIT AND REACH TEST



Equipaggiamento: metro.

Obiettivo: raggiungere il punto più distante possibile.

Procedura: la partenza avviene in posizione seduta a squadra. Si flette il busto in avanti mantenendo gli arti superiori tesi e i piedi dorsiflessi. Si annota la distanza tra le dita delle mani e dei piedi raggiunta e mantenuta per 2 secondi.

Distanza mano-piede raggiunta al primo tentativo	8 cm
Distanza mano-piede raggiunta al secondo tentativo	6 cm
Distanza mano-piede raggiunta al terzo tentativo	5 cm
Considerazioni del chinesiologo	Non arriva alla punta dei piedi

HANDGRIP TEST

Equipaggiamento: dinamometro.

Obiettivo: raggiungere il punteggio più alto.

Procedura: si svolge il test due volte con una pausa tra i due tentativi e si considera quello con il punteggio maggiore.

Forza misurata mano destra (arto dominante) al primo tentativo	22,5 N
Forza misurata mano destra al secondo tentativo	28,4 N
Forza misurata mano sinistra primo tentativo	25,8 N
Forza misurata mano sinistra al secondo tentativo	27,1 N
Considerazioni del chinesiologo	nessuna

4.1.2. Programma d'intervento

Il programma di intervento è stato intrapreso il 27/01/2023, e prevedeva una seduta di allenamento da remoto di 50 minuti alla settimana, utilizzando la piattaforma di *meeting* "Google Meet".

Obiettivo generale:

Lo scopo del percorso era portare T.B. a ricominciare autonomamente l'attività sportiva, in concomitanza della guarigione o al termine del programma terapeutico. È stata avviata una routine di esercizio fisico adattato, che affiancasse gli allenamenti di atletica leggera e ginnastica artistica temporaneamente ridotti di volume. Si è inoltre tenuto conto delle esigenze della vita ospedaliera mantenendo orari e giorni flessibili per le sedute di allenamento.

Obiettivi specifici del programma di allenamento:

- Mantenere stabile o incrementare la capacità di resistenza alla fatica.
- Mantenere stabile o incrementare la forza muscolare degli arti superiori, inferiori e del *core*.
- Mantenere stabile o incrementare la capacità di equilibrio.
- Mantenere stabile o incrementare la flessibilità della catena cinetica posteriore.

Il primo incontro includeva 15 minuti preliminari di conoscenza reciproca, in particolare riguardo gli interessi, le attività ludico-sportive svolte nel tempo libero e la quotidianità scolastica.

Fin dal primo momento si è creato un clima sereno e di intesa, supportato dalla possibilità che T.B. scegliesse lei stessa, alcuni obiettivi o esercizi da integrare nel programma di allenamento con il fine di garantirle maggior coinvolgimento nell'attività motoria. In questo contesto dopo alcune sedute, ha espresso il desiderio di rinforzare i muscoli dell'addome perché da lei considerati poco sollecitati durante gli allenamenti di ginnastica artistica e atletica leggera.

Accorgimenti adottati:

Durante le sedute di allenamento sono stati evitati tutti gli esercizi che potessero sollecitare in maniera impropria le strutture del collo e tutte le flessioni del busto contro gravità, come ad esempio i *crunches* che risultavano maltollerati.

Dopo l'esecuzione degli esercizi di *endurance* c'è stata sempre cura di chiedere a T.B. di autovalutare la fatica percepita su una scala da 1 a 10 che non ha mai superato l'8.

Esempio: 8^ seduta di allenamento (23/03/2023)

Obiettivo: mobilità articolare e flessibilità miofasciale di tutto il corpo.

Intensità: 5 minuti a bassa intensità.

ESERCIZIO	VOLUME
Rotazione ed inclinazione capo alternando destra e sinistra	x8
Slanci delle braccia alternati	x10
Circonduzioni spalle, braccia, polsi	8+8
Circonduzioni anche, caviglie in equilibrio monopodalico	8+8
Esercizio dinamico: partenza in posizione accosciata con il peso sull'avampiede, mani posate a terra, si estendono le ginocchia e si flette il busto avanti (braccia e capo proiettati verso la punta dei piedi)	x8

Obiettivo: *warm-up*, aumento della frequenza cardiaca.

Intensità: 5 minuti a medio-alta intensità.

ESERCIZIO	VOLUME
Circuito: corsa leggera sul posto, piccolo contraffondo e <i>knee up</i> (arto dx), <i>jumping jacks</i> , corsa leggera sul posto, piccolo contraffondo e <i>knee up</i> (arto sx), tirare pugni frontali alternati, <i>skip</i>	40" per stazione senza recupero

Obiettivo: propriocezione del piede ed equilibrio.

Intensità: 5 minuti a bassa intensità.

ESERCIZIO	VOLUME
Equilibrio monopodalico con la punta del piede appoggiata sul malleolo controlaterale	20" alternando il lato
Equilibrio monopodalico in posizione di salto ostacoli con braccia in alto	20" alternando il lato
Equilibrio monopodalico con arto inferiore abdotto di 30° sul piano frontale	20" alternando il lato

Obiettivo: resistenza alla fatica, rinforzo arti inferiori.

Intensità: 10 minuti a moderata intensità, 20" di recupero tra gli esercizi.

ESERCIZIO	VOLUME
Circuito: <i>skip</i> , calciata dietro, <i>mountain climber</i> , passo saltellato con circonduzione delle braccia avanti, passo saltellato con circonduzione delle braccia indietro	30" per stazione senza recupero
<i>Squat</i>	x12
Affondo laterale con braccio controlaterale in alto	6+6
<i>Calf</i> bipodalico	x15

Obiettivo: resistenza alla fatica, rinforzo addome, arti superiori e dorso.

Intensità: 15 minuti a moderata intensità 30" recupero tra gli esercizi.

ESERCIZIO	VOLUME
Circuito: <i>skip</i> , calciata dietro, <i>mountain climber</i> , passo saltellato con circonduzione delle braccia avanti, passo saltellato con circonduzione delle braccia indietro	30" per esercizio senza recupero
<i>Reverse crunches</i>	2x15
<i>Plank</i> laterale	50" per lato
<i>Plank</i>	30"
<i>Pulley</i> con elastico	2x8

Obiettivo: defaticamento, *stretching*, mantenere la corretta respirazione durante gli esercizi.

Intensità: 10 minuti a bassa intensità.

ESERCIZIO	VOLUME
Posizione seduta, gambe estese, piedi dorsiflessi, flessione del busto avanti.	15-20"x3
Spaccata frontale, flettendo il busto verso l'arto dx, verso il pavimento, verso l'arto sx	15"x2
<i>Stretching</i> appoggiata al muro del gastrocnemio gamba tesa, del soleo gamba piegata	20"x2

Esempio: 7[^] seduta di allenamento in concomitanza delle sedute di radioterapia:

Il 16/03/2023 T.B. presentava una lesione cutanea secondaria alla RT eseguita sulla regione laterale sinistra del collo (*capitolo 1.3.2.*) che le impediva di compiere movimenti del capo in tutti i piani. La seduta di allenamento è stata dunque adattata alla situazione.

Obiettivo: mobilità articolare e flessibilità miofasciale di tutto il corpo.

Intensità: 5 minuti a bassa intensità.

ESERCIZIO	VOLUME
Circonduzioni spalle, braccia, polsi, bacino	8+8
Circonduzioni anche e caviglia in equilibrio monopodalico	8+8

Obiettivo: *warm-up*, aumento della frequenza cardiaca.

Intensità: 5 minuti a moderata intensità.

ESERCIZIO	VOLUME
Circuito: marcia ginocchia alte, corsa sul posto, calciata dietro, <i>skip</i> monopodalico gamba destra, <i>skip</i> monopodalico gamba sinistra	2'30" x2; 30"recupero

Obiettivo: proprioccezione del piede, coordinazione arti superiori ed inferiori, equilibrio.

Intensità: 6 minuti a bassa intensità.

ESERCIZIO	VOLUME
Andature: camminata sull'avampiede, camminata sui talloni, camminata sulla parte mediale del piede, camminata sulla parte laterale del piede (ogni andatura è stata combinata a movimenti di coordinazione degli arti superiori)	45" per esercizio
<i>Calf</i> bipodalico (TUT: 1.2.1.1)	x10
Equilibrio monopodalico (posizione di <i>retiré</i>)	30" per arto

Obiettivo: resistenza alla fatica, rinforzo arti inferiori, addome e arti superiori.

Intensità: 15 minuti a moderata intensità.

ESERCIZIO	VOLUME
<i>Squat</i> ,	x12
Affondi consecutivi nelle tre direzioni	6+6
<i>Sumo squat</i> piedi extraruotati	2x12
Circuito: bicicletta, <i>reverse crunches</i> , <i>plank</i>	45" per esercizio; circuito x3; 30"rec

Obiettivo: defaticamento, stretching, mantenere la corretta respirazione durante gli esercizi.

Intensità: 10 minuti a bassa intensità, la sequenza è stata svolta due volte.

ESERCIZIO	VOLUME
Posizione seduta, gambe estese, piede dorsiflessi, flessione del busto avanti	15-20"x3
Esercizio dinamico: posizione del fanciullo, posizione del cane a testa in giù, posizione del cobra.	15" per posizione x3
Allungamento al muro del gastrocnemio (gamba tesa), allungamento al muro del soleo (gamba piegata)	15" per posizione

4.2. Risultati

La batteria di test di valutazione è stata svolta al basale e dopo 10 sedute di allenamento, il giorno 13/04/2023.

SIT TO STAND 30" TEST

Numero di ripetizioni svolte	27
Considerazioni personali	Il numero di accosciate è rimasto invariato, tuttavia il test è stato svolto accuratamente compiendo il <i>Range of Motion</i> definito dalle indicazioni quindi può essere considerato un miglioramento della tecnica esecutiva.
Fatica percepita	2,5/10

SIT UP 30" TEST

Numero di ripetizioni svolte	11
Considerazioni personali	C'è stato un incremento.
Fatica percepita	5,5/10

FLAMINGO BALANCE TEST

Numero di cadute dell'arto destro	0
------------------------------------------	---

Numero di cadute dell'arto sinistro	0
Considerazioni personali	T.B. ha mantenuto una buona capacità di equilibrio.

PUSH UP 30" TEST

Numero di ripetizioni svolte	17
Considerazioni personali	C'è stato un decremento, tuttavia il test è stato svolto accuratamente compiendo il <i>Range of Motion</i> definito dalle indicazioni quindi può essere considerato un miglioramento della tecnica esecutiva.
Fatica percepita	8/10

SIT AND REACH TEST

Distanza mano-piede raggiunta al primo tentativo	-7 cm
Distanza mano-piede raggiunta al secondo tentativo	-6 cm
Distanza mano-piede raggiunta al terzo tentativo	-4 cm
Considerazioni personali	Oltrepassa la punta dei piedi, c'è stato un miglioramento significativo.

HANDGRIP TEST

La forza di presa non è stata misurata nel post intervento per mancata disponibilità dello strumento.

4.3. Discussione

L'obiettivo del progetto Stai Bene 2.0, "garantire il benessere psicofisico del paziente pediatrico durante il trattamento oncologico e la tempestiva e completa ripresa delle sue abilità psicofisiche" è stato fundamentalmente raggiunto.

T.B. ha manifestato entusiasmo per tutto il periodo di svolgimento del programma proposto aderendovi completamente. Non ha mai rinunciato a svolgere gli allenamenti di ginnastica artistica e atletica leggera seppur con andamento variabile, condizionato dallo stato di malattia e dal programma terapeutico. Infatti nel periodo da novembre a dicembre 2022, subito dopo la diagnosi di sarcoma, ha praticato ginnastica artistica una volta alla settimana. Successivamente da gennaio a marzo 2023 ha incrementato la frequenza di allenamento di ginnastica artistica a 2 o 3 volte alla settimana, inoltre una volta ogni 15 giorni ha svolto l'allenamento di atletica leggera associando settimanalmente l'attività motoria adattata.

Da aprile 2023, con la sospensione della terapia, T.B. è riuscita ad aumentare progressivamente il volume di allenamento fino a due sedute di ginnastica artistica e tre di atletica leggera di un'ora ciascuna a settimana.

T.B. in generale ha risposto in maniera soddisfacente alle sedute di allenamento proposte, la capacità di equilibrio e la forza muscolare degli arti inferiori e superiori sono state conservate, in particolare vi è stato un miglioramento della tecnica esecutiva di esercizi come *squat* e *push up*.

La forza muscolare del *core* si è mantenuta inalterata, tuttavia non è stato osservato un incremento significativo nel *Sit up 30" test*, a causa dell'effetto controgravitazionale esercitato sul collo, sede primaria della malattia e degli esiti locali della RT. A tal proposito è doveroso precisare l'assenza di deficit di forza e resistenza muscolare, dato che, durante le sedute di allenamento gli esercizi adattati per il *core* sono stati sempre eseguiti in maniera completa e corretta (per esempio *plank*, *crunches* inverso, *leg rise*, bicicletta, *mountain climber*).

È stato osservato un significativo incremento della flessibilità della catena cinetica posteriore (CCP), questo dimostra che gli esercizi di stretching dinamico all'interno del *warm-up* e nei 10 minuti finali di allenamento sono stati efficaci.

Limiti metodologici

È opportuno segnalare i numerosi limiti metodologici del caso studio trattato, prima di tutto la mancanza di condivisione della documentazione clinica riguardo i programmi di terapia specifica e gli effetti collaterali ad essa correlati, che ha creato un *bias* valutativo pre e post programma di intervento.

Inoltre non è stato possibile monitorare l'andamento degli allenamenti di ginnastica artistica e atletica leggera sul programma di intervento stesso né obbiettarne l'interferenza.

I test di valutazione post allenamento sono stati svolti da remoto, con il limite dell'interazione personale trainer-atleta.

Non è stato possibile eseguire un confronto tra la fatica percepita post-intervento e quella valutata al basale, dove i dati di quest'ultima erano stati rilevati in scala non oggettiva e priva di uno *score* numerico.

In considerazione della presenza di secondarismi polmonari si segnala che, se da un lato non è stata osservata dispnea, né T.B. ha riferito “mancanza di respiro”, durante lo svolgimento degli esercizi, non c'è stata la possibilità di valutare la pulsiossimetria e la frequenza cardiaca e quindi svolgere una valutazione più completa del pre e post intervento.

4.3.1. Considerazioni finali

Al termine del programma di intervento, le sedute di esercizio fisico sono continuate fino al giorno 23/05/2023, in cui si è svolto il quindicesimo allenamento. Pochi giorni dopo T.B. si è trasferita temporaneamente in un'altra città per proseguire le cure, ha manifestato il suo ringraziamento e la soddisfazione per aver partecipato al progetto Stai Bene 2.0.; nonostante avesse dovuto interrompere le sedute di allenamento guidato, tuttavia le è stata data la possibilità di continuare a svolgere esercizio fisico in autonomia. A tal proposito sono state scritte due schede di allenamento, con la stessa struttura del programma di intervento: mobilità articolare, *warm-up*, propriocettività del piede ed equilibrio, rinforzo muscolare arti inferiori, arti superiori e addome, defaticamento e *stretching*. La maggior parte

degli esercizi erano già stati interiorizzati da T.B. precedentemente, perché svolti durante le sedute di allenamento. Ad ogni modo è stata programmato l'ultimo *meeting* da remoto per poter vedere insieme gli esercizi proposti nelle schede di allenamento e chiarire eventuali dubbi, nonché cogliere l'occasione per salutarci.

5. CONCLUSIONE

L'esercizio fisico adattato sembra fattibile e sicuro in oncologia pediatrica, consentendo il miglioramento o, comunque la stabilizzazione, non solo dei livelli di forza muscolare degli arti superiori/inferiori e del tronco, ma anche della flessibilità del sistema miofasciale, della capacità di equilibrio e propriocezione anche in pazienti durante trattamento specifico. Inoltre sembrerebbe agire positivamente sulla sfera emotiva e sulla qualità di vita dei piccoli pazienti.

In linea con la letteratura scientifica citata, anche nel caso studio è stato osservato che l'allenamento può garantire il mantenimento della forza muscolare, dell'equilibrio e della flessibilità miofasciale, nonostante l'aggressività della malattia e della terapia.

Dalla letteratura emerge come gli Autori concordino sulla difficoltà nel comparare gli studi per eterogeneità dei protocolli d'allenamento e di misurazione con interpretazione dei risultati non sempre agevole. Inoltre la scarsità delle fonti e la piccola dimensione del campione raccolto non consentono di formulare a tutt'oggi raccomandazioni precise e conclusive su un programma di allenamento fisico ottimale in pazienti oncologici pediatrici.

Con questi presupposti gli obiettivi futuri sono il miglioramento della metodologia di studio, con la generazione di un registro di dati su bambini e adolescenti affetti da cancro, allo scopo di migliorarne il trattamento e ridurre gli effetti negativi della malattia e delle terapie, il raggiungimento di un campione maggiore con il fine di poter considerare dati omogenei e comparabili.

BIBLIOGRAFIA

- Abbas, A., Litchman, A., & Pillai, S. (2008). *Immunologia cellulare e molecolare* (Sesta). Elsevier Masson.
- Arboleda, L. P. A., De Mendonça, R. M. H., Lopez, E. E. M., Araújo, A. L. D., Palmier, N. R., De Pauli Paglioni, M., Fonseca, J. M., Hoffmann, I. L., Cardinalli, I. A., Chaves, A. L. F., Aranda, S., Brandão, T. B., Lopes, M. A., Ribeiro, A. C. P., Troconis, C. C. M., & Santos-Silva, A. R. (2020). Global frequency and distribution of head and neck cancer in pediatrics, a systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *148*, 102892. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102892>
- Baumann, F. T., Bloch, W., & Beulertz, J. (2013). Clinical exercise interventions in pediatric oncology: A systematic review. *Pediatric Research*, *74*(4), 366–374. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.123>
- Braam, K. I., van der Torre, P., Takken, T., Veening, M. A., van Dulmen-den Broeder, E., & Kaspers, G. J. (2013). Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. In The Cochrane Collaboration (A c. Di), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD008796.pub2). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008796.pub2>
- Braam, K. I., van der Torre, P., Takken, T., Veening, M. A., van Dulmen-den Broeder, E., & Kaspers, G. J. (2016). Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008796.pub3>

- Braam, K. I., van Dijk-Lokkart, E. M., Kaspers, G. J. L., Takken, T., Huisman, J., Buffart, L. M., Bierings, M. B., Merks, J. H. M., van den Heuvel-Eibrink, M. M., Veening, M. A., & van Dulmen-den Broeder, E. (2018). Effects of a combined physical and psychosocial training for children with cancer: A randomized controlled trial. *BMC Cancer*, *18*(1), 1289. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5181-0>
- Carberry, A. R., Hanson, K., Flannery, A., Fischer, M., Gehlbach, J., Diamond, C., & Wald, E. R. (2018). Diagnostic Error in Pediatric Cancer. *Clinical Pediatrics*, *57*(1), 11–18. <https://doi.org/10.1177/0009922816687325>
- Dasso, N. A. (2019). How is exercise different from physical activity? A concept analysis: DASSO. *Nursing Forum*, *54*(1), 45–52. <https://doi.org/10.1111/nuf.12296>
- Erdmann, F., Frederiksen, L. E., Bonaventure, A., Mader, L., Hasle, H., Robison, L. L., & Winther, J. F. (2021). Childhood cancer: Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiology*, *71*(Pt B), 101733. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101733>
- Filbin, M., & Monje, M. (2019). Developmental origins and emerging therapeutic opportunities for childhood cancer. *Nature Medicine*, *25*(3), 367–376. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0383-9>
- Fiuza-Luces, C., Padilla, J. R., Soares-Miranda, L., Santana-Sosa, E., Quiroga, J. V., Santos-Lozano, A., Pareja-Galeano, H., Sanchis-Gomar, F., Lorenzo-González, R., Verde, Z., López-Mojares, L. M., Lassaletta, A.,

Fleck, S. J., Pérez, M., Pérez-Martínez, A., & Lucia, A. (2017). Exercise Intervention in Pediatric Patients with Solid Tumors: The Physical Activity in Pediatric Cancer Trial. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 49(2), 223–230.

<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001094>

- Gallaway, K. E., Ahn, J., & Callan, A. K. (2020). Thirty-Day Outcomes following Pediatric Bone and Soft Tissue Sarcoma Surgery: A NSQIP Pediatrics Analysis. *Sarcoma*, 2020, 1–10.
<https://doi.org/10.1155/2020/1283080>
- Haimi, M., Perez-Nahum, M., Stein, N., & Ben Arush, M. W. (2011). The role of the doctor and the medical system in the diagnostic delay in pediatric malignancies. *Cancer Epidemiology*, 35(1), 83–89.
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.07.009>
- Hernandez Tejada, F. N., Zamudio, A., Marques-Piubelli, M. L., Cuglievan, B., & Harrison, D. (2021). Advances in the Management of Pediatric Sarcomas. *Current Oncology Reports*, 23(1), 3.
<https://doi.org/10.1007/s11912-020-00995-8>
- ICGC PedBrain-Seq Project, ICGC MMML-Seq Project, Gröbner, S. N., Worst, B. C., Weischenfeldt, J., Buchhalter, I., Kleinheinz, K., Rudneva, V. A., Johann, P. D., Balasubramanian, G. P., Segura-Wang, M., Brabetz, S., Bender, S., Hutter, B., Sturm, D., Pfaff, E., Hübschmann, D., Zipprich, G., Heinold, M., ... Pfister, S. M. (2018). The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature*, 555(7696), 321–327.
<https://doi.org/10.1038/nature25480>

- Lilja-Fischer, J. K., Schröder, H., & Nielsen, V. E. (2019). Pediatric malignancies presenting in the head and neck. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, *118*, 36–41.
<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.12.009>
- Morales, J. S., Valenzuela, P. L., Rincón-Castanedo, C., Takken, T., Fiuza-Luces, C., Santos-Lozano, A., & Lucia, A. (2018). Exercise training in childhood cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treatment Reviews*, *70*, 154–167.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.012>
- Nielsen, M. K. F., Christensen, J. F., Frandsen, T. L., Thorsteinsson, T., Andersen, L. B., Christensen, K. B., Nersting, J., Faber, M., Schmiegelow, K., & Larsen, H. B. (2018). Testing physical function in children undergoing intense cancer treatment-a RESPECT feasibility study. *Pediatric Blood & Cancer*, *65*(8), e27100.
<https://doi.org/10.1002/pbc.27100>
- Pfister, S. M., Reyes-Múgica, M., Chan, J. K. C., Hasle, H., Lazar, A. J., Rossi, S., Ferrari, A., Jarzembowski, J. A., Pritchard-Jones, K., Hill, D. A., Jacques, T. S., Wesseling, P., López Terrada, D. H., Von Deimling, A., Kratz, C. P., Cree, I. A., & Alaggio, R. (2022). A Summary of the Inaugural WHO Classification of Pediatric Tumors: Transitioning from the Optical into the Molecular Era. *Cancer Discovery*, *12*(2), 331–355.
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1094>
- Rustler, V., Hagerty, M., Daeggelmann, J., Marjerrison, S., Bloch, W., & Baumann, F. T. (2017). Exercise interventions for patients with pediatric

cancer during inpatient acute care: A systematic review of literature.

Pediatric Blood & Cancer, 64(11), e26567.

<https://doi.org/10.1002/pbc.26567>

- Schwartz, I., Hughes, C., & Brigger, M. T. (2015). Pediatric Head and Neck Malignancies: Incidence and Trends, 1973-2010. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 152(6), 1127–1132.
<https://doi.org/10.1177/0194599815575714>
- Söntgerath, R., Däggelmann, J., Kesting, S. V., Rueegg, C. S., Wittke, T.-C., Reich, S., Eckert, K. G., Stoessel, S., Chamorro-Viña, C., Wiskemann, J., Wright, P., Senn-Malashonak, A., Oschwald, V., Till, A.-M., & Götte, M. (2022). Physical and functional performance assessment in pediatric oncology: A systematic review. *Pediatric Research*, 91(4), 743–756.
<https://doi.org/10.1038/s41390-021-01523-5>
- Steliarova-Foucher, E., Colombet, M., Ries, L. A. G., Moreno, F., Dolya, A., Bray, F., Hesselting, P., Shin, H. Y., Stiller, C. A., Bouzbid, S., Hamdi-Cherif, M., Hablas, A., Chirpaz, E., Buziba, N., Chesumbai, G., Manraj, S., Reynders, D., Wabinga, H., Chokunonga, E., ... Steliarova-Foucher, E. (2017). International incidence of childhood cancer, 2001–10: A population-based registry study. *The Lancet Oncology*, 18(6), 719–731.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9)
- Thorsteinsson, T., Helms, A. S., Adamsen, L., Andersen, L. B., Andersen, K. V., Christensen, K. B., Hasle, H., Heilmann, C., Hejgaard, N., Johansen, C., Madsen, M., Madsen, S. A., Simovska, V., Strange, B., Thing, L. F., Wehner, P. S., Schmiegelow, K., & Larsen, H. B. (2013).

Study protocol: Rehabilitation including social and physical activity and education in children and teenagers with cancer (RESPECT). *BMC Cancer*, 13(1), 544. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-544>

- Thorsteinsson, T., Larsen, H. B., Schmiegelow, K., Thing, L. F., Krstrup, P., Pedersen, M. T., Christensen, K. B., Mogensen, P. R., Helms, A. S., & Andersen, L. B. (2017). Cardiorespiratory fitness and physical function in children with cancer from diagnosis throughout treatment. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 3(1), e000179. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2016-000179>
- Van Dijk-Lokkart, E. M., Steur, L. M. H., Braam, K. I., Veening, M. A., Huisman, J., Takken, T., Bierings, M., Merks, J. H., Van den Heuvel-Eibrink, M. M., Kaspers, G. J. L., Van Dulmen-den Broeder, E., & Van Litsenburg, R. R. L. (2019). Longitudinal development of cancer-related fatigue and physical activity in childhood cancer patients. *Pediatric Blood & Cancer*, 66(12). <https://doi.org/10.1002/pbc.27949>
- Warburton, D. E. R. (2006). Health benefits of physical activity: The evidence. *Canadian Medical Association Journal*, 174(6), 801–809. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051351>
- Wen, C. P., Wai, J. P. M., Tsai, M. K., Yang, Y. C., Cheng, T. Y. D., Lee, M.-C., Chan, H. T., Tsao, C. K., Tsai, S. P., & Wu, X. (2011). Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: A prospective cohort study. *The Lancet*, 378(9798), 1244–1253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60749-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60749-6)

SITOGRAFIA

Fondazione AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro). Consultato il 10/03/2023.

<https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro>

<https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie>

I numeri del cancro 2022, (2022). AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica), in collaborazione con AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori), Fondazione AIOM, ONS (Osservatorio Nazionale *Screening*), Centro Nazionale di Prevenzione delle Malattie e Promozione della Salute & Società Italiana di Anatomia Patologica e di Citopatologia Diagnostica, p xi-xii.

https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-web.pdf

I TUMORI IN ITALIA-RAPPORTO 2012 I tumori dei bambini e degli adolescenti, (2012). AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori), CCM (Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie Ministero della salute) & AIOEP (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica), p 124.

https://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2012/EP37_1_s1_t025_163_AIRTUM.pdf

Lancet Oncol. *Supplement to: International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study*. (11 Aprile 2017). Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461370/bin/mmc1.pdf>

POEM Pediatric Oncology Exercise Manual, (2011) Carolina Chamorro-Viña, PhD Melanie Keats, PhD S. Nicole Culos-Reed, PhD, pp 17-35.

<https://kinesiology.ucalgary.ca/sites/default/files/teams/24/POEM%20-%20Professional%20VersionL.pdf>

WHO Global Initiative for Childhood Cancer: An Overview, (2018), pp 2-5.

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/health-topics/cancer/who-childhood-cancer-overview-booklet.pdf?sfvrsn=83cf4552_1&download=true

WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour, (2020), pp vi-vii.

<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1315866/retrieve>

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il dott. Francesco Campa che mi ha seguito durante il percorso di stesura dell'elaborato di tesi.

Ringrazio la prof. Tatiana Moro, il dott. Andrea Casolo e il dott. Francesco Campa per aver reso possibile la partecipazione al progetto Stai bene 2.0. Per i loro consigli e per aver suscitato in me l'interesse per la ricerca.

Un ringraziamento speciale va a mia madre, mio padre e mio fratello, che con fiducia e affetto hanno condiviso con me le emozioni di questi anni di studio.