

# EFFETTI DELLA RADIOTERAPIA CRANIALE E DELLA CHEMIOTERAPIA SISTEMICA E INTRATECALE SULLE FUNZIONI COGNITIVE ED ESECUTIVE IN BAMBINI, ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI LUNGO SOPRAVVIVENTI DOPO LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DIAGNOSTICATA IN ETÀ PEDIATRICA

*Effects of cranial irradiation therapy and systemic and intrathecal chemotherapy on cognitive and executive functions in children, adolescents and young adults long term survivors after acute lymphoblastic leukemia diagnosed in pediatric age*

M.P. Riccio<sup>1</sup>, G. Pastorino<sup>2</sup>, V. Poggi<sup>3</sup>, F. Mazio<sup>4</sup>, N. Di Paolo<sup>4</sup>, A. D'Amico<sup>4</sup>, R. Cuccurullo<sup>3</sup>, R. Parasole<sup>3</sup>, G. Aloj<sup>3</sup>, C. Bravaccio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mental and Fisical Health and Preventive Medicine Department, Second University of Naples; <sup>2</sup> Traslational Medical Science Department, Child Psychiatry Unit, University Federico II of Naples; <sup>3</sup> Pediatric Hemato-Oncology Department, Santobono-Pausilipon Children's Hospital, Naples; <sup>4</sup> Neuroradiology Unit, Advanced Biomedical Science Department, University Federico II of Naples

## RIASSUNTO

**Background.** I trattamenti utilizzati nella terapia della Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) diagnosticata in età pediatrica possono indurre un danno neurocognitivo, acuto o a distanza, con un impatto importante sulla qualità della vita. L'obiettivo dello studio è stato valutare l'insorgenza del deficit cognitivo nei pazienti trattati rispetto a uno standard di riferimento e successivamente valutare le differenze che sussistono in pazienti sottoposti a radioterapia craniale (RTC) più chemioterapia (CT), rispetto a quelli trattati esclusivamente con regimi chemioterapici.

**Metodi.** In questo studio trasversale, controllato, sono stati reclutati 26 pazienti longosopravvissuti da LLA dalla coorte dei pazienti del reparto di oncoematologia dell'ospedale Santobono-Pausilipon di Napoli. 13 soggetti hanno ricevuto RTC e CT (gruppo A), mentre 13 hanno ricevuto esclusivamente CT (gruppo B). Le prestazioni neurocognitive sono state esplorate attraverso le scale Wechsler (WAIS-R, WISC-IV), il Test d2-R e il Wisconsin Card Sorting Test, utilizzati per valutare profilo cognitivo globale, attenzione concentrata e funzioni esecutive. È stato applicato il test t-student per tutto il confronto tra i gruppi.

**Risultati.** Alla WAIS-R sono state riscontrate differenze significative ( $p < 0,05$ ) tra i due gruppi per le misure di intelligenza generale, attenzione e di memoria di lavoro. Nessuna differenza significativa è stata osservata per WISC-4, d2-R e WCST, ma in entrambi i gruppi memoria di lavoro, velocità di elaborazione, concentrazione e attenzione erano inferiori rispetto alla norma di riferimento.

**Conclusione.** Questo studio evidenzia la presenza di alterazioni cognitive e delle funzioni esecutive nel campione dei soggetti in esame rispetto allo standard atteso, in particolare nella working memory, nella concentrazione e nell'attenzione. Tali alterazioni sono risultate presenti in entrambi i gruppi, sebbene più evidenti nel gruppo trattato con CT+RTC.

## SUMMARY

**Background.** Treatments used for (Acute Lymphoblastic Leukemia) LLA diagnosed in childhood can cause neurocognitive damage, acute or remote, the consequences of which have a significant impact on quality of life. The aim of the study was to evaluate the onset of the decline of cognitive processes in treated patients compared to a reference standard, and then evaluate the difference of such deficits in patients treated with cranial radiotherapy (RTC) combined with chemotherapy (CT) compared to those only treated with chemotherapy regimens.

**Methods.** In this cross-sectional, controlled study, 26 patients long-term survivors (LTS) of ALL were recruited from the ALL-LTS cohort of patients followed up in the Hemato-Oncology Department of Santobono-Pausilipon Children's Hospital of Naples. 13 subjects received CT and CI (A group), while 13 received only CT (B group). Neurocognitive performance has been explored through the Wechsler scales (WAIS-R, WISC-IV), the d2-R Test and the Wisconsin Card Sorting Test used to evaluate global cognitive profile, focused attention and other executive functions. It was applied the t-student test for all comparisons between groups.

**Results.** At the WAIS-R significant differences were found ( $p < 0.05$ ) between the two groups for measures of general intelligence, attention and working memory. No significant difference was observed for WISC-4, R-d2 and WCST, but in both groups of working memory, processing speed, concentration and attention were lower compared with the reference standard.

**Conclusion.** Very long-term survivors of childhood ALL treated showed a significant impairment in several neurocognitive domain compared to the expected standard, in particular in working memory, concentration and attention. These deficits were present in both groups, although more evident in the group treated with CT + RTC.

## PAROLE CHIAVE

Leucemia Linfoblastica Acuta - Funzioni esecutive - Funzioni cognitive

## KEY WORDS

Acute Lymphoblastic Leukemia - Executive functions - Cognitive functions

## INTRODUZIONE

La Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) è la neoplasia più comune dell'infanzia, rappresentando circa un quarto di tutti i tumori pediatrici e circa l'80% di tutte le leucemie acute diagnosticate nei bambini di età inferiore a 15 anni.

Grazie alla disponibilità di strategie terapeutiche multidisciplinari nella gestione di questa patologia, il tasso di sopravvivenza è aumentato considerevolmente rispetto al passato. Attualmente è possibile raggiungere, in età pediatrica, un *Event-Free Survival* e un *Overall Survival rates* rispettivamente del 85,6% e 93,5%<sup>1</sup>, con una media di sopravvivenza a 5 anni di circa l'85%<sup>2</sup>.

Tale aumento della sopravvivenza si traduce in un aumento della popolazione dei pazienti lungo sopravvivenza (*Long Term Survivors – LTS*) da LLA, vale a dire vivi oltre due anni dalla sospensione di tutte le terapie antineoplastiche. Questi soggetti, avendo una lunga aspettativa di vita, hanno, tuttavia, un maggior rischio cumulativo di sviluppare eventi tardivi secondari alla neoplasia stessa e ai trattamenti antitumorali<sup>3</sup>, in particolare patologie endocrinologiche, cardiologiche, neurologiche, neuropsichiatriche, nonché lo sviluppo di seconde neoplasie<sup>4,5</sup>.

In particolare, il danno neuropsichiatrico nel soggetto LTS da LLA è stato studiato nel corso degli ultimi anni ed è ancora oggi oggetto della ricerca medico-scientifica specifica.

Numerosi trials hanno documentato alterazioni neurocognitive post-chemioterapia (CT) e post-radioterapia (RT) in pazienti LTS da LLA diagnosticata in età pediatrica, che si traducono sia in un generico declino del quoziente intellettivo globale, sia in alterazioni più specifiche di diversi domini cognitivi come l'attenzione, la percezione visiva, le abilità di calcolo e di lettura, la memoria a breve termine e la velocità di processing di nuove informazioni rispetto all'atteso<sup>6-8</sup>. È evidente come le conseguenze avverse dei regimi chemio e radioterapici sullo sviluppo neurocognitivo e sulle funzioni esecutive siano tra le più disabilitanti, in quanto incidono sulla salute mentale, sul rendimento scolastico, sul successo in ambito lavorativo e, pertanto, sono associate a una riduzione generale della qualità della vita<sup>9</sup>.

I meccanismi fisiopatologici che sottendono tali manifestazioni sono ancora in gran parte sconosciuti. È plausibile supporre che siano coinvolte complesse interazioni tra variabili genetiche, farmacologiche, fattori ambientali e modalità di trattamento. Il loro studio, oggi di grande interesse, è rivolto innanzitutto al tentativo di differenziare il danno osservabile in soggetti trattati con sola CT da quello osservabile nei soggetti esposti, oltre che ai chemioterapici, anche alla RT craniale (RTC).

Molti farmaci antineoplastici utilizzati nella terapia della LLA, quali ad esempio il Metotrexate (MTX) per via sistemica o per via intratecale, la citosina arabinoside (ARA-C) e i corticosteroidi (CCS) riescono a raggiungere il SNC, contribuendo a fenomeni di neurotossicità acuta e a lungo termine<sup>10-13</sup>. Tuttavia, diverse evidenze scientifiche suggeriscono che i pazienti trattati con RTC sono a maggior rischio di deterioramento neurocognitivo. Gli effetti della RTC sulla funzione neurocognitiva sono ritardati e possono non essere evidenti per molti anni dopo il trattamento. Inoltre sono progressivi, con un peggioramento delle prestazioni intellettuali con il passare del tempo dal trattamento<sup>14,15</sup>.

In considerazione dei possibili deficit neurocognitivi a distanza nel soggetto LTS da LLA fin ora descritti, questo studio si prefigge l'obiettivo di valutare le alterazioni neurocognitive, rispetto a uno standard atteso, in pazienti trattati esclusivamente con CT e in pazienti trattati con CT associata a RTC e, successivamente, evidenziare l'eventuale predominanza di un tipo specifico di deficit in base al trattamento ricevuto.

La valutazione degli effetti avversi sullo sviluppo neurocognitivo potrebbe avere implicazioni sulla gestione terapeutica dei pazienti pediatrici con diagnosi di LLA, riconfermando la necessità di individuare sempre meglio i soggetti che necessitano di carichi più elevati di terapia, e potrebbe, inoltre, indirizzare il medico verso il follow-up, l'individuazione precoce e la riabilitazione dei pazienti che manifestano difficoltà in ambito neurocognitivo<sup>16</sup>.

## PAZIENTI E METODI

Questo studio osservazionale, cross-sectional, controllato è stato condotto su pazienti con diagnosi di LLA

che avessero sospeso tutte le terapie anti-neoplastiche da almeno 2 anni (LTS).

Sono stati individuati due gruppi di pazienti:

A. 13 Soggetti LTS da LLA sottoposti a RTC e a CT sistemica e intratecale;

B. 13 Soggetti LTS da LLA sottoposti a CT sistemica e intratecale.

I due gruppi di soggetti sono stati selezionati nell'ambito della coorte totale di 334 pazienti LTS da LLA, seguiti presso il Dipartimento di Oncoematologia pediatrica dell'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon di Napoli.

I soggetti appartenenti al gruppo B sono stati appaiati al gruppo A per età, sesso, etnia, anni di scolarizzazione, numero di soggetti destrimani o mancini, uso degli occhiali, età alla diagnosi di LLA, anni dalla sospensione delle terapie antineoplastiche, tipo di protocollo terapeutico utilizzato fatta eccezione per l'uso della RTC.

La durata dello studio è stata di 10 mesi.

### Criteri di inclusione

- età: > 8 anni;
- pregressa diagnosi di LLA;
- trattamento secondo protocollo AIEOP-BFM LLA dal 95 al 2009;
- fuori terapia da almeno 2 anni;
- buona compliance del paziente all'effettuazione dei test cognitivi;
- rilascio del consenso informato da parte del soggetto maggiorenne o del genitore/tutore legale, se minorenni; rilascio dell'assenso all'esecuzione delle indagini da parte del bambino o dell'adolescente, adeguatamente differenziato e comprensibile per età.

### Criteri di esclusione

- scarsa compliance all'esecuzione dei test cognitivi;
- soggetti in remissione di malattia dopo recidiva;
- soggetti sottoposti a HSCT;
- presenza di pregresse condizioni mediche o psichiatriche, non correlata alla LLA, in grado di alterare la valutazione cognitiva.

#### Test neuropsicometrici

La valutazione neuropsicologica è stata svolta in un unico incontro presso l'Area Funzionale di Neu-

ropsichiatria infantile dell'AOU Federico II. I test neuropsicometrici sono stati somministrati da un unico neuropsichiatra sperimentatore, nell'ambito dei controlli periodici di monitoraggio degli eventi avversi a distanza di soggetti LTS da LLA, in accordo con le regole della buona pratica clinica.

Tutti i soggetti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti al seguente protocollo neuropsicologico:

1) Valutazione cognitiva mediante test strutturato tipo scale Wechsler:

- per i soggetti di età superiore ai 16 anni è stata utilizzata la scala WAIS-R<sup>17 18</sup>. La valutazione del quoziente intellettivo verbale (QIV), di performance (QIP) e totale (QIT) e dei singoli sub-test è stata praticata secondo la Tabella I.
- per i soggetti di età inferiore o uguale ai 16 anni è stata utilizzata la WISC-IV<sup>19 20</sup>. Oltre alla valutazione dei singoli sub-test, è stato calcolato il QIT e i 4 punteggi aggiuntivi indice di comprensione verbale (ICV), indice di ragionamento pratico (IRP), indice di memoria di lavoro (IML), Indice di velocità di elaborazione (IVE). La valutazione degli indici in esame è stata praticata secondo la Tabella II.

2) Valutazione di attenzione e concentrazione mediante test d2-R<sup>21</sup>:

- questo test è stato somministrato a tutti i soggetti in esame. Con l'uso di tale scala è stato possibile calcolare performance di concentrazione (PC), punteggio di velocità RE e accuratezza (Er%) valutandoli come specificato nella Tabella III.

3) Valutazione della memoria di lavoro mediante Wisconsin Card Sorting Test (WCST)<sup>22</sup>:

- tale test è stato somministrato a tutti i soggetti in esame. La valutazione degli otto indici in esame

**TAB. I.** Valori di riferimento della scala WAIS-R.

QI	Punteggio
Nettamente superiore	130 e più
Superiore	120-129
Medio-superiore	110-119
Medio	109-90
Medio-inferiore	80-89
Al limite della deficitarietà	70-79
Ritardo	69 e meno
Singoli item	10 +/- 2

**TAB. II.** Valori di riferimento della scala WISC-IV.

lcv, irp, iml, ive, qi	Punteggio
Molto alto	> 130
Alto	120-129
Medio-alto	119-110
Medio	109-90
Medio-basso	80-89
Basso	70-79
Molto basso	< 69
Singoli item	10 +/- 2

**TAB. III.** Valori di riferimento del test d2-R.

Fascia	Punteggio standard
Molto alta	≥ 116
Alta	≥ 106-≤ 115
Media	≥ 95-≤ 105
Bassa	≥ 85-≤ 94
Molto bassa	≤ 84

(totale degli errori, percentuale di errori, risposte perseverative, percentuale di risposte perseverative, errori perseverativi, percentuale di errori perseverativi, errori non perseverativi, percentuale di errori non perseverativi) è stata praticata come specificato nella Tabella IV, utilizzando il punteggio T. La somministrazione del protocollo neuropsicologico e la successiva analisi dei risultati dei test sono stati eseguiti in cieco in entrambi i gruppi di trattamento. L'analisi dei risultati dei test è stata eseguita mediante confronto indipendente di due medici neuropsichiatri sperimentatori.

**TAB. IV.** Valori di riferimento del WCST.

Fascia	Punteggio standard	Punti T
Superiore alla media	≥ 107	≥ 55
Media	92-106	45-54
Sotto la media	85-91	40-44
Compromissioni leggermente gravi	77-84	35-39
Compromissioni leggerm. moderatam. gravi	70-76	30-34
Compromissioni moderate	62-69	25-29
Compromissioni gravi	≤ 68	≤ 24

### Analisi statistica

Per valutare la significatività dei risultati neuropsichiatrici è stato effettuato un confronto tra i valori medi +/- DS dei punteggi ottenuti nei due gruppi di trattamento mediante il test t-Student per confronto tra gruppi, con un limite di *p value* < 0,05.

### RISULTATI

L'analisi dei risultati è stata preceduta da una valutazione delle caratteristiche del campione in esame. Come osservabile nella Tabella V, i pazienti sono risultati perfettamente appaiati per diverse caratteristiche che avrebbero potuto rappresentare dei fattori di confondimento nel confronto tra i due gruppi.

La valutazione dei risultati è stata effettuata sia sul totale dei soggetti esaminati, non tenendo in considerazione il gruppo di trattamento, che separatamente per i due gruppi A e B. I risultati ottenuti dal gruppo totale di soggetti e dai due gruppi sono stati dapprima rapportati a uno standard di riferimento, quindi è stato effettuato il confronto statistico tra i punteggi medi +/- DS del gruppo A *versus* i punteggi medi +/- DS del gruppo B.

### Test strutturato tipo scale Wechsler

L'elaborazione dei risultati del test WAIS-R sull'intero campione, senza distinzione per gruppo di trattamento, ha evidenziato una caduta significativa al sub-test "Memoria di Cifre" (profilo verbale) in 13 pazienti su 19 (68,4%), e una caduta significativa al sub-test "Associazione di Simboli a Numeri" (profilo di Performance) in 11 pazienti su 19 (57,9%). L'intelligenza

**TAB. V.** Caratteristiche dei pazienti esaminati.

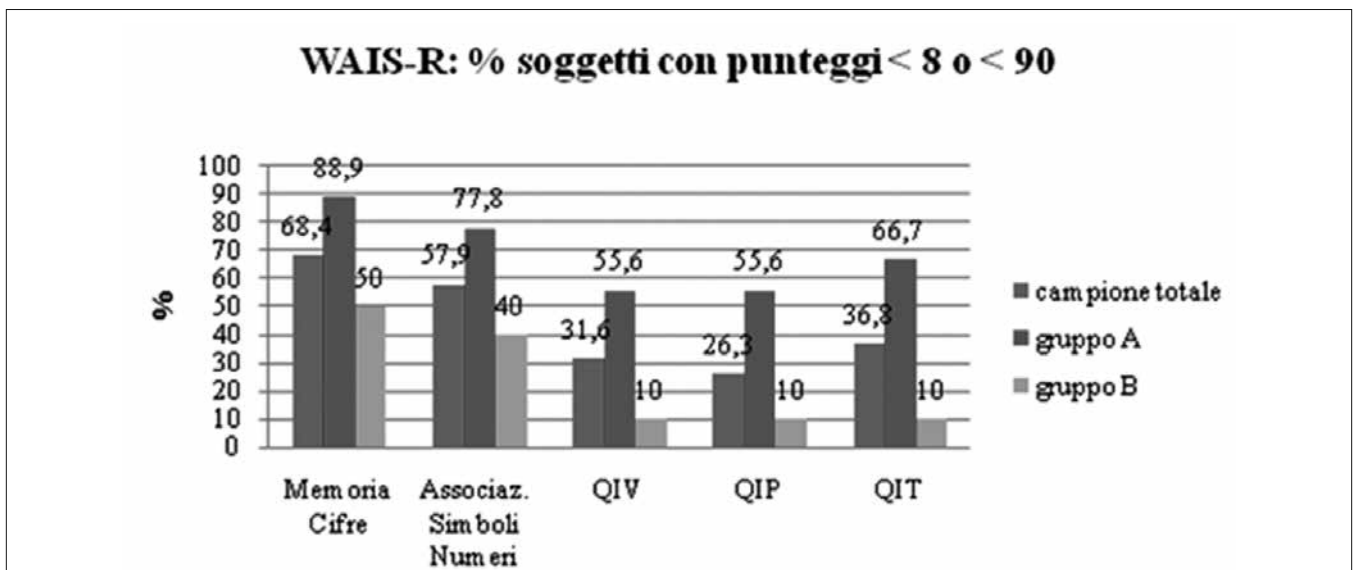
	<b>Campione Tot</b>	<b>Gruppo A</b>	<b>Gruppo B</b>	<b>p value</b>
Numerosità	26	13	13	1
Età media	17,1 (3,8)	17,2 (4,3)	16,9 (3,4)	0,841
Etnia caucasica	26	13	13	1
Anni di scolarità	11,3 (3,1)	11,2 (3,1)	11,4 (3,3)	0,9038
Sesso M/F	18/8	9/4	9/4	1
Mano dominante dx/sx	25/1	13/0	12/1	1
Uso occhiali no/sì	19/7	10/3	9/4	1
Età diagnosi (mesi)	59,2 (49)	62,7 (52,6)	55,7 (46,9)	0,7235
Mesi dallo stop therapy	118,5 (53,2)	123,1 (52,1)	113,9 (56,1)	0,67
Tipo di Protocollo AIEOP 95/AIEOP 00	10/16	5/8	5/8	1

globale è risultata conservata nell'intero campione, con punteggi di QIT ai limiti bassi della norma in 7 su 19 casi (36,8%) (Fig. 1). In 7 su 19 casi (36,8%) è stata inoltre osservata una discrepanza statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) tra QI verbale e QI di performance; in 5 di questi soggetti tale differenza era a favore del QIP.

Come osservabile in Tabella VI, l'analisi dei punteggi medi ha mostrato valori inferiori alla norma nel sub-test "Memoria di Cifre" nel campione totale (6,8 +/- 2,7) e nel gruppo A (5,3 +/- 2,2) e valori che rientrano nel range normativo per età (punteggio pari a 10 +/- 2)

nel gruppo B (8,2 +/- 2,35). Il confronto tra i due gruppi A e B è risultato statisticamente significativo ( $p = 0,0146$ ). Valori medi inferiori alla norma sono stati riscontrati anche nel sub-test "Associazione di Simboli a Numeri" nel campione totale (7,6 +/- 2,2) e nel gruppo A (5,9 +/- 2,2), mentre i valori medi del gruppo B (8,85 +/- 2,91) rientravano nella norma. Anche in questo caso, il confronto statistico tra i due gruppi A e B ha mostrato una differenza significativa ( $p = 0,0082$ ).

Tutti i valori medi ottenuti nei restanti sub-test si sono mantenuti nel range della norma, sebbene i pun-



**Fig. 1.** Percentuale di soggetti con punteggi inferiori allo standard alla scala WAIS-R.

**TAB. VI.** Risultati della scala WAIS-R (valori medi +/- DS).

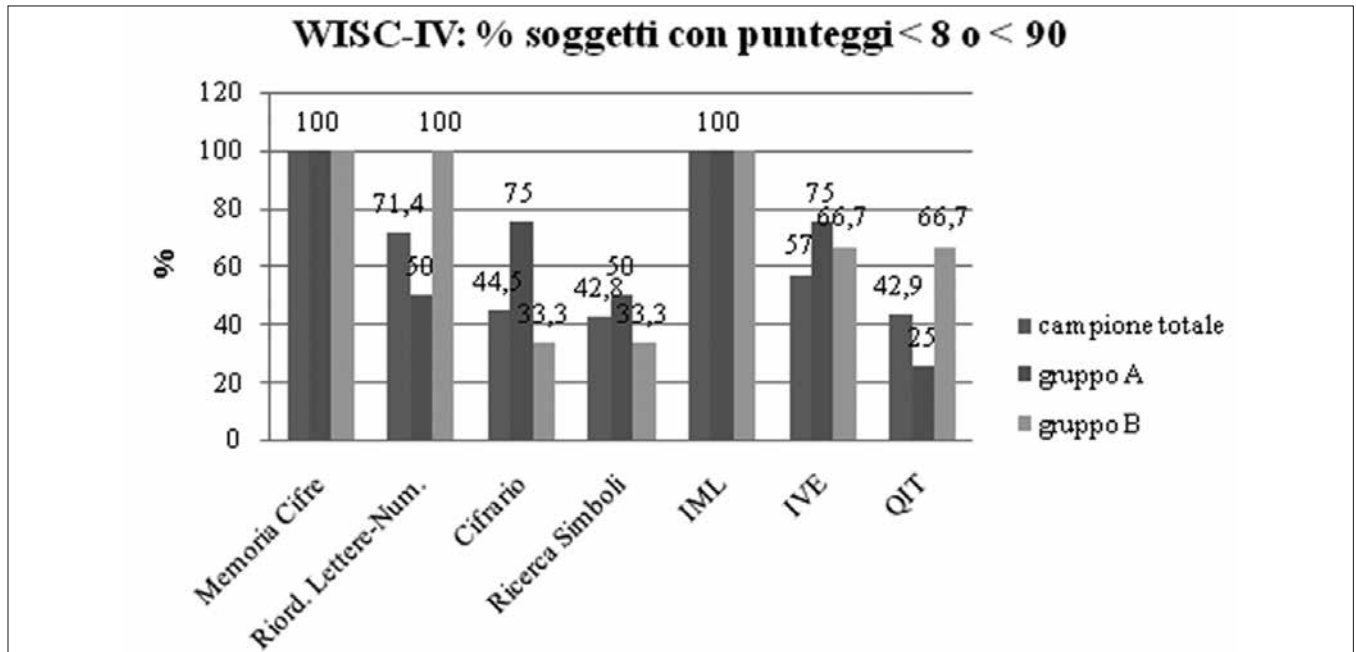
		<b>Campione Tot</b>	<b>Gruppo A</b>	<b>Gruppo B</b>	<b>p value</b>
Informazione	media	10	10	10,8	0,4982
	DS	2,5	1,94	2,9	
Memoria di cifre	media	6,8	5,33	8,2	0,0146
	DS	2,7	2,24	2,35	
Vocabolario	media	9,8	9,11	10,3	0,3781
	DS	2,8	2,26	3,3	
Rag. aritmetico	media	8,8	8,44	9,2	0,5535
	DS	2,7	3,2	2,2	
Comprensione	media	11	10,78	11,5	0,4787
	DS	2,1	2,68	1,58	
Analogie	media	11	10	11	0,3051
	DS	2,1	1,58	2,4	
Compl. figure	media	11	9,22	11,8	0,0375
	DS	2,8	1,92	2,9	
Riord. storie	media	11	10,11	10,9	0,47
	DS	2,3	2,26	2,38	
Disegno cubi	media	10	8,89	11,9	0,0486
	DS	3,4	2,93	3,21	
Ricostr. oggetti	media	9,9	8,67	11	0,0495
	DS	2,6	1,8	2,83	
Ass. simboli-numeri	media	7,6	5,92	8,85	0,0082
	DS	2,2	2,22	2,91	
QIV	media	96,89	92	101,3	0,1717
	DS	21,54	12,96	15,19	
QIP	media	98,95	89,89	107,1	0,0113
	DS	24,25	10,64	15,11	
QIT	media	97,53	90	104,3	0,0486
	DS	16,4	13,03	15,95	

teggi medi ottenuti nel gruppo A e nel gruppo B siano risultati significativamente diversi nei sub-test "Completamento di figure" ( $p = 0,0375$ ), "Disegno coi cubi" ( $p = 0,0486$ ) e "Ricostruzione di oggetti" ( $p = 0,0495$ ).

I valori medi di QIT, QIV e QIP si sono mantenuti nel range della norma (Tab. VI) sia nel campione totale che nei due gruppi di trattamento. Tuttavia, dal confronto tra i due gruppi, i valori di QIP e di QIT sono risultati significativamente più bassi nel gruppo A rispetto al gruppo B (QIP:  $p = 0,0113$  e QIT:  $p = 0,0486$ ).

L'elaborazione dei risultati della scala WISC-IV ha messo in evidenza un'intelligenza (QIT) conservata

nell'intero campione, con punteggi ai limiti bassi della norma in 3 casi su 7 (42,9%). Tutti i pazienti (100%) hanno presentato una caduta drastica e nettamente inferiore alla media nell'ambito dell'IML. Analogamente, punteggi inferiori alla media per età sono stati riscontrati anche nell'IVE in 4 casi su 7 (57%) (Fig. 2). Per quanto riguarda i punteggi medi (Tab. VII), essi sono risultati significativamente più bassi rispetto alla norma nei sub-test "Memoria di cifre" e "Riordinamento di lettere e numeri", sia nel totale di soggetti che nei due gruppi di trattamento, mentre, esclusivamente nel campione totale e nel gruppo A, sono stati riscontrati punteggi medi inferiori alla norma nei sub-test "Cifra-



**Fig. 2.** Percentuale di soggetti con punteggi inferiori allo standard alla scala WISC-IV.

rio" e "Ricerca di simboli". I restanti sub-test hanno mostrato punteggi medi nella norma.

Come osservabile dalla Tabella VII, l'IML medio è risultato inferiore alla norma sia nel totale di soggetti che nei due gruppi di trattamento, mentre i valori medi calcolati per l'IVE sono risultati più bassi rispetto alla norma esclusivamente nel campione totale e nel gruppo A. I valori medi dell'ICV e dell'IRP erano nella norma in tutti e tre i gruppi. Il confronto con il test t-student non ha rivelato differenze statisticamente significative tra i valori medi del gruppo A e del gruppo B in nessuno degli indici e dei sub-test analizzati (Tab. VII).

### Test di attenzione e concentrazione d2-R

L'elaborazione dei risultati sull'intero campione mette in evidenza che, per quanto concerne il RE, 17 su 26 soggetti (65,4%) hanno presentato un punteggio inferiore alla media; per quanto concerne il parametro relativo alla PC, 14 su 26 soggetti (53,8%) hanno presentato punteggi inferiori alla media; infine, per quanto concerne il Er%, 8 su 26 soggetti (30,8%) hanno presentato risultati inferiori alla media, indicando per esso migliori performance e competenze rispetto ai precedenti (Fig. 3). Dall'analisi dei valori medi (Tab. VIII) si evidenzia

che il RE è risultato più basso della norma sia nel totale di soggetti che nei due gruppi di trattamento. Il valore medio di PC è risultato inferiore alla norma nel campione totale e nel gruppo A, mentre il Er% è risultato nella norma sia nel totale di soggetti che nei due gruppi di trattamento.

Le differenze riscontrate tra i valori medi del gruppo A e del gruppo B non sono risultate statisticamente significative al test t-student (Tab. VIII).

### Wisconsin Card Sorting Test (WSCT)

L'elaborazione dei risultati sull'intero campione in studio, ha evidenziato delle criticità in merito al parametro di "Errori totali", con punteggio inferiore alla media in 9 su 26 soggetti (34,6%) e in particolare di "Errori non perseverativi", con punteggio inferiore alla media in 9 su 26 soggetti (34,6%), non sempre corrispondenti ai precedenti. Dall'analisi dei risultati condotta sui singoli gruppi, nel gruppo A 5 pazienti su 13 (38,5%) hanno conseguito punteggi inferiori alla norma nel parametro "Errori totali", 4 pazienti su 13 (30,8%) nel parametro "Errori non perseverativi", 3 pazienti su 13 (23,1%) nel parametro "Errori perseverativi". D'altro canto, nel gruppo B, 4 pazienti su

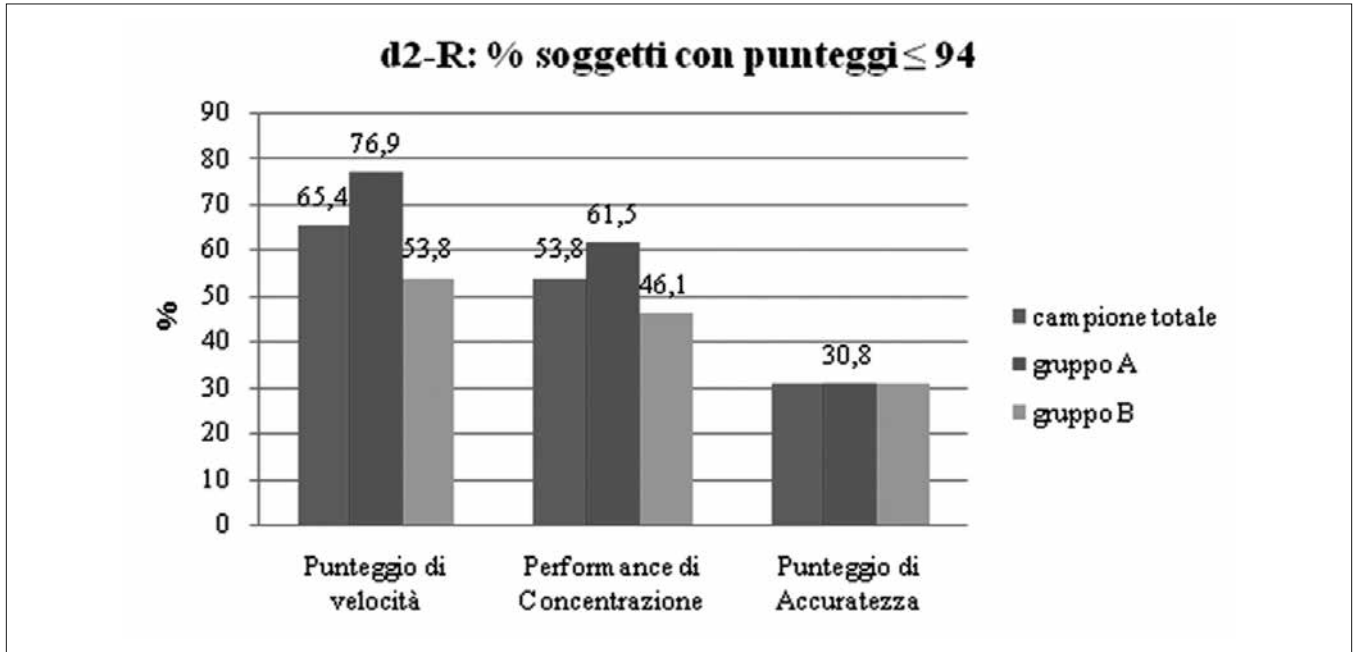
**TAB. VII.** Risultati della scala WISC-IV (valori medi +/- DS).

		<b>Campione Tot</b>	<b>Gruppo A</b>	<b>Gruppo B</b>	<b>p value</b>
Somiglianze	media	10,29	10,75	9,67	0,56
	DS	2,13	2,06	2,52	
Vocabolario	media	9,86	11,00	8,33	0,20
	DS	2,61	2,94	1,15	
Comprensione	media	11,14	12,00	10,00	0,18
	DS	1,86	1,63	1,73	
Disegno Cubi	media	10,43	10,75	10,00	0,79
	DS	3,26	3,59	3,46	
Conc. illustrati	media	10,86	12,00	9,33	0,26
	DS	2,91	2,45	3,21	
Rag. matrici	media	9,43	10,00	8,67	0,51
	DS	2,37	2,45	2,52	
Memoria di cifre	media	4,86	4,50	5,33	0,59
	DS	1,77	2,08	1,53	
Lettere e numeri	media	5,43	6,00	4,67	0,50
	DS	2,30	2,83	1,53	
Cifrario	media	6,71	5,75	8,00	0,20
	DS	2,21	2,50	1,00	
Ricerca di simboli	media	7,57	7,25	8,00	0,66
	DS	1,99	1,71	2,65	
ICV	media	102,57	107,50	96,00	0,25
	DS	12,31	12,37	10,58	
IRP	media	101,43	105,75	95,67	0,48
	DS	16,60	16,19	18,61	
IML	media	70,86	71,50	70,00	0,88
	DS	10,92	13,96	7,94	
IVE	media	83,00	79,25	88,00	0,32
	DS	10,63	11,32	9,00	
QIT	media	89,00	92,00	85,00	0,51
	DS	12,32	16,17	4,58	

**TAB. VIII.** Risultati del test d2-R (valori medi +/- DS).

		<b>Campione Tot</b>	<b>Gruppo A</b>	<b>Gruppo B</b>	<b>p value</b>
RE	media	88,30	85,30	91,31	0,27
	DS	13,70	13,00	14,20	
PC	media	93,10	90,85	95,31	0,39
	DS	12,80	13,35	12,40	
ER%	media	99,80	98,62	101,08	0,56
	DS	10,60	13,19	7,47	

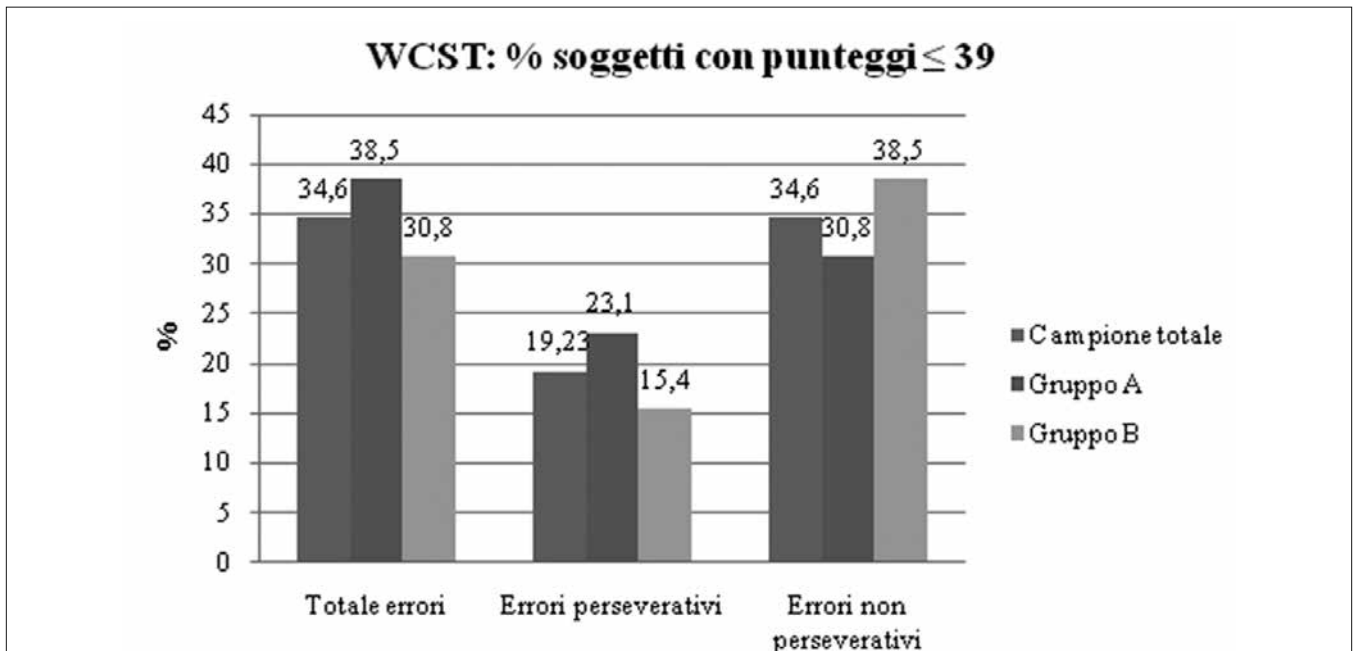




**Fig. 3.** Percentuale di soggetti con punteggi inferiori allo standard al test d2-R.

13 (30,8%) hanno conseguito punteggi inferiori alla norma nel parametro "Errori totali", 5 su 13 (38,5%) nel parametro "Errori non perseverativi", 2 su 13

(15,4%) nel parametro "Errori perseverativi" (Fig. 4). L'analisi dei valori medi, mostrata in Tabella IX, ha evidenziato sia nel campione totale che nei due grup-



**Fig. 4.** Percentuale di soggetti con punteggi inferiori allo standard al test d2-R.

**TAB. IX.** Risultati del WCST (valori medi +/- DS).

		<b>Campione Tot</b>	<b>Gruppo A</b>	<b>Gruppo B</b>	<b>p value</b>
Errori Tot.	media	51,00	49,23	52,77	0,56
	DS	15,20	13,10	17,40	
Err. perseverativo	media	53,70	51,39	56,00	0,36
	DS	12,60	13,37	11,10	
Err. non perseverativo	media	52,00	53,23	50,69	0,72
	DS	18,00	18,59	18,02	

pi di trattamento punteggi nel range della norma in tutti i parametri considerati. Si rileva, tuttavia, un lieve svantaggio del gruppo A rispetto al gruppo B, con punteggi più bassi sia rispetto al parametro di "Errori totali" che di "Errori perseverativi". Al contrario, nel gruppo B sono stati osservati punteggi lievemente più bassi nel parametro "Errori non perseverativi".

Le differenze riscontrate tra i due gruppi di trattamento non sono risultate, tuttavia, statisticamente significative ( $p > 0,05$ ) (Tab. IX).

## DISCUSSIONE

Questo studio osservazionale, cross-sectional, controllato aveva come obiettivo principale la valutazione del deficit neurocognitivo nei due gruppi di soggetti rispetto allo standard di riferimento e, mediante il confronto statistico tra i due gruppi, delle differenze in tale deficit a seconda del tipo di trattamento.

Per quanto riguarda la valutazione intellettuale globale dei soggetti di età superiore a 16 anni, l'intero campione ha mostrato un'intelligenza (QIT) conservata. Tuttavia il 36,8% di soggetti ha mostrato valori di QIT ai limiti bassi della norma (Fig. 1). Il gruppo A, inoltre, ha mostrato valori medi di QIT e QIP e QIV più bassi rispetto al gruppo B in maniera statisticamente significativa nei primi due indici. Di conseguenza si può concludere che, sebbene il profilo intellettuale globale degli individui analizzati si è dimostrato adeguato, vi è un funzionamento globale inferiore nei soggetti sottoposti a RTC, specie nel profilo di "Performance". Le fluttuazioni verso i valori bassi della norma riscontrate in questo gruppo di pazienti sono ascrivibili principalmente alle cadute in specifici sub-test. Il sub-test "Memoria di cifre", indicativo della capacità di ascol-

to, codifica e richiamo di informazioni non collegate semanticamente, è risultato, infatti, significativamente inferiore alla norma nel 68,4% del campione totale (Fig. 1), con una differenza significativa tra i gruppi di trattamento A e B, a indicare una compromissione delle funzioni di memoria a breve termine e di memoria di lavoro in tutti i soggetti in esame, sebbene maggiore nei soggetti sottoposti a RTC. Inoltre sussiste una riduzione significativa di performance nel sub-test "Associazione di simboli a numeri" (57,9% - Fig. 1) che correla principalmente con una riduzione delle funzioni di attenzione sostenuta, memoria visiva e a breve termine, capacità esecutiva visuo-grafo-motoria e memoria di sequenze. Anche in questo caso è stata osservata una compromissione significativamente maggiore di queste funzioni cognitive nei soggetti sottoposti a RTC.

I restanti parametri analizzati con la scala WAIS-R non hanno evidenziato aspetti patologici, tuttavia, il gruppo A ha mostrato punteggi medi sempre minori rispetto al gruppo B in tutti i sub-test, con una compromissione significativa dell'attenzione del soggetto ai dettagli visivi, dell'abilità ad analizzare visivamente figure astratte e della padronanza nelle relazioni spaziali, e infine della capacità di coordinazione visuo-spaziale (Tab. VI).

Risultati discordanti sono stati osservati nel sottogruppo di soggetti di età inferiore o uguale a 16 anni. Infatti, l'intelligenza (QIT), ha presentato valori inferiori alla norma nel 42,9% dei pazienti, senza alcuna distinzione per gruppo di trattamento (Fig. 2).

In tutti i pazienti (100%) è stata evidenziata una caduta drastica e significativa nell'IML. Ciò indica una diminuzione della capacità di memorizzare nuove informazioni, di conservarle nella memoria a breve termine e di mantenere l'attenzione focalizzata. Punteggi collocati al di sotto della media sono stati

riscontrati anche nell'IVE (57%) (Fig. 2); ciò denota una compromissione dell'abilità di mantenere l'attenzione concentrata, di coordinazione visuo-motoria e di velocità nell'elaborazione e processamento degli stimoli. Per entrambi gli indici, il confronto tra i valori medi non ha evidenziato differenze statisticamente significative. D'altra parte, dall'analisi dei singoli sub-test, sono stati osservati valori inferiori alla norma in entrambi i gruppi di trattamento anche per "Memoria di cifre" e "Riordinamento di lettere e numeri", senza significatività statistica al confronto tra gruppi. La mancanza di significatività statistica potrebbe essere influenzata dal ridotto numero di pazienti testati.

Per quanto riguarda la valutazione approfondita della capacità di attenzione, concentrazione e velocità di processing, il test di attenzione concentrata d2-R ha mostrato, nell'intero campione in esame, valori inferiori alla media nel RE (65,4%), nella PC (53,8%) e nel Er% (30,8%); Er% ha mostrato, quindi, una minore compromissione rispetto agli altri due (Fig. 3).

Considerando separatamente i due gruppi di trattamento A e B, la riduzione del RE sia nel gruppo A che nel gruppo B, indica difficoltà diffuse in tutta la popolazione in esame in merito alla capacità di processamento di uno stimolo e, dunque, alla velocità di esecuzione di un compito; ciò correla con competenze di natura procedurale, automatizzazione ed elaborazione di informazioni. Esclusivamente nel gruppo A è stata osservata una carenza nel parametro PC che misura l'abilità di concentrazione della persona testata ed evidenzia difficoltà di concentrazione piuttosto che di attenzione selettiva. Tali riscontri indicano una maggiore compromissione delle funzioni di attenzione e concentrazione nei soggetti sottoposti a RTC. Tuttavia, questa differenza non è risultata statisticamente significativa.

Infine, per quanto riguarda la valutazione delle funzioni esecutive, con particolare sensibilità alle alterazioni del lobo frontale, il WCST ha mostrato risultati critici in merito al parametro di "Errori compiuti", e in particolare di "Errori non perseverativi", nel 34,6% del campione totale (Fig. 4). Tale percentuale di soggetti è risultata in grado di apprendere un compito, ma non di mantenere a lungo e in maniera efficace la strategia appresa, ovvero, è stato possibile acquisire un comportamento, ma non automatizzarlo. Questo risultato potrebbe essere stato influenzato della

perdita di concentrazione sul compito; tale ipotesi giustificherebbe il fatto che gli errori compiuti sono prevalentemente di tipo non perseverativo piuttosto che di tipo perseverativo.

In considerazione del lieve svantaggio, sia pur con punteggi medi nella norma, del gruppo A rispetto al gruppo B rispetto al parametro di "Errori totali" e di "Errori perseverativi" e del gruppo B rispetto al gruppo A nel parametro "Errori non perseverativi" (Tab. IX), è possibile supporre che i pazienti del gruppo A presentino maggiori difficoltà nell'apprendimento di una strategia per la risoluzione di un compito, mentre i pazienti del gruppo B presentino una maggiore alterazione del processo di automatizzazione del compito appreso. Tuttavia, entrambi i processi possono risentire dalla perdita di concentrazione sul compito. Le differenze riscontrate tra i due gruppi di trattamento non sono risultate statisticamente significative. Anche in tal caso, la mancata significatività statistica potrebbe essere dipesa dalla ridotta numerosità campionaria dei due gruppi.

I risultati ottenuti dai tre test neuropsicometrici somministrati suggeriscono:

- 1) la presenza di un'intelligenza diffusamente conservata in entrambi i gruppi di trattamento, sia pur significativamente inferiore nel gruppo A rispetto al gruppo B (pazienti di età superiore a 16 anni);
- 2) un deficit nelle funzioni esecutive, in particolare nella working memory, nella concentrazione e nell'attenzione in tutti i soggetti, maggiormente evidente nel gruppo A.

I risultati del nostro studio possono ritenersi rilevanti principalmente in considerazione del campione in oggetto: nonostante la numerosità campionaria ridotta, infatti, i gruppi di pazienti considerati sono stati appaiati perfettamente e, non includendo soggetti con ricaduta di malattia o trapiantati, sono risultati privi di bias rilevanti o fattori di confondimento. I risultati sono sovrapponibili a quanto descritto in studi neuropsicologici precedenti, a maggiore numerosità campionaria. Buona parte di essi ha, infatti, dimostrato, pur in presenza di una performance neurocognitiva globale non compromessa, un deficit nella memoria di lavoro e nell'attenzione nei soggetti sottoposti a RTC, sia in confronto alla norma prevista per età o ai controlli sani, sia in confronto a soggetti trattati con la sola chemioterapia<sup>23</sup>.

È importante sottolineare che anche nel soggetto trattato con sola chemioterapia sistemica e intratecale è stata osservata la presenza di deficit, sebbene i dati in merito all'entità di tale alterazione non siano ancora concordi<sup>24 25</sup>. Nel nostro studio la popolazione di soggetti trattati con sola chemioterapia ha mostrato maggiori difficoltà nei compiti inerenti la memoria di lavoro, la velocità di esecuzione e la capacità di automatizzazione dei compiti appresi rispetto allo standard di riferimento; tuttavia, la scarsa numerosità del nostro campione non consente delle conclusioni definitive.

## CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

L'obiettivo principale di questo studio è stato soddisfatto in quanto sono state descritte le principali alterazioni cognitive osservate nel campione in esame e le differenze in base al tipo di trattamento ricevuto, con riscontro di deficit nelle funzioni esecutive e in particolare nella working memory, nella concentrazione e nell'attenzione. Tali alterazioni sono risultate presenti in entrambi i gruppi, sebbene più evidenti nel gruppo trattato con CT + RTC. Tuttavia, solo per alcuni test le differenze osservate sono state statisticamente significative.

In conclusione, questo studio conferma l'importanza di un'adeguata stratificazione iniziale del rischio nel paziente affetto da LLA, al fine di ridurre il carico terapeutico nei soggetti con patologia leucemica a minore rischio di ricaduta e, quindi, di prevenire l'insorgenza di effetti avversi in una più ampia percentuale di pazienti. Inoltre, questo studio sottolinea l'importanza di un follow-up neuropsicologico dettagliato nel soggetto LTS da LLA, in quanto le alterazioni neurocognitive possono essere poco evidenti all'esame clinico del paziente, ma di fatto già sufficienti a limitare le sue performance sociali e accademiche e la sua qualità di vita. In considerazione di quanto esposto, regolari e complete valutazioni neuropsicologiche sono altamente raccomandate. Educare i pazienti e le loro famiglie circa gli effetti cognitivi tipici dopo il trattamento e come affrontarli è parte della consultazione neuropsicologica. Inoltre, la valutazione delle funzioni neurocognitive e dei risultati accademici costituisce la base per la programmazione di interventi educativi speciali.

I principali limiti dello studio sono stati rappresentati, in primo luogo, dalla scarsa numerosità campionaria e dalla mancata inclusione di una popolazione sana di controllo. Inoltre, sebbene i due gruppi siano risultati tra loro perfettamente confrontabili, dato l'utilizzo nel gruppo B rispetto al gruppo A di protocolli terapeutici meno aggressivi, si potrebbe ipotizzare che, oltre alla RTC, altri tipi di trattamento eventualmente diversi possano aver rappresentato dei fattori di confondimento. Infine, lo stesso disegno dello studio, caratterizzato da una valutazione puntiforme del soggetto in esame, non consente di far luce sull'andamento del danno neurocognitivo nel tempo. Pertanto, è necessario programmare studi longitudinali di coorte su larga scala, che coinvolgano sia soggetti con diagnosi recente e, possibilmente, non ancora sottoposti al carico terapeutico antineoplastico, sia soggetti a distanza di molti anni dal trattamento.

Tra le prospettive future vi è l'intento di sottoporre l'intero campione di pazienti a studi di neuroimaging avanzato, da correlare con i dati neuropsichiatrici finora osservati. Tali analisi potranno essere importanti per comprendere i meccanismi fisiopatologici del danno neuronale e gli eventuali circuiti neurali di compenso.

## Bibliografia

- 1 Pui CH. *Recent research advances in childhood acute lymphoblastic leukemia*. J Formosan Med Ass 2010;777-87.
- 2 Pui CH. *Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there?* Blood 2012;1165-74.
- 3 *I tumori in Italia – Rapporto 2012: i tumori dei bambini e degli adolescenti*. Epidemiologia & Prevenzione 2013;37(Suppl 1):1-296.
- 4 Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, et al. *Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. JAMA 2003;290:1583-92.
- 5 Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. *Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol 2001;19:3163-72.
- 6 Packer RJ, Sutton LN, Atkins TE, et al. *A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-year results*. J Neurosurg 1989;70:707-13.

- <sup>7</sup> Copeland DR, deMoor C, Moore BD, et al. *Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy: a longitudinal study.* J Clin Oncol 1999;17:3476-86.
- <sup>8</sup> Peterson CC, Johnson CE, Ramirez LY, et al. *A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia.* Pediatr Blood Cancer 2008;51:99-104.
- <sup>9</sup> Kadan-Lottick NS, Zeltzer LK, Liu Q, et al. *Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers.* J Natl Cancer Inst 2010;102:881-93.
- <sup>10</sup> Ferguson RJ, Ahles TA. *Chemotherapy associated cognitive impairment in patients with cancer and cancer survivors.* Curr Neurol Neurosci 2003;3:215-22.
- <sup>11</sup> Ahles TA, Saykin AJ. *Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes.* Nat Rev Cancer 2007;7:192-201.
- <sup>12</sup> Conklin HM, Krull KR, Reddick WE, et al. *Cognitive outcomes following contemporary treatment without cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia.* J Natl Cancer Inst 2012;104:1386-95.
- <sup>13</sup> Cheung YT, Krull KR. *Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: a systematic review.* Neuroscience Biobehav Rev 2015;53:108-20.
- <sup>14</sup> Krull KR, Zhang N, Santucci A, et al. *Long term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation.* Blood 2013;122:550-3.
- <sup>15</sup> Mitby PA, Robison LL, Whitton JA, et al. *Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study.* Cancer 2003;97:1115-26.
- <sup>16</sup> Nathan PC, Patel SK, Dilley K, et al. *Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer: a report from the Children's Oncology Group.* Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:798-806.
- <sup>17</sup> Wechsler D. *WAIS-R Wechsler adult intelligence scale revised.*
- <sup>18</sup> Orsini A, Laicardi C. *WAIS-R Contributo alla taratura italiana.*
- <sup>19</sup> Wechsler D. *WISC-IV Wechsler Intelligence Scale for Children IV.*
- <sup>20</sup> Flanagan DP, Kaufman AS. *Fondamenti per l'assessment con la WISC-IV.*
- <sup>21</sup> Brickenkamp R, Schmidt-Atzert L, Liepmann D, et al. *d2-R Test di attenzione concentrata.*
- <sup>22</sup> Heaton R, Chelune G, Talley J, et al. *WCST Wisconsin Card Sorting Test.*
- <sup>23</sup> Spiegler BJ, Kennedy K, Maze R, et al. *Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate.* JCO 2006;24:3858-64.
- <sup>24</sup> Cheung YT, Krull KR. *Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: a systematic review.* Neuroscience Biobehav Rev 2015;53:108-20.
- <sup>25</sup> ElAlfy M, Ragab I, Azab I, et al. *Neurocognitive outcome and white matter anisotropy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated with different protocols.* Pediatr Hematol Oncol 2014;31:194-204.

## CORRISPONDENZA

Maria Pia Riccio, Neuropsichiatria Infantile SUN, Ed.11/A, via Pansini 5, 80131 Napoli - Tel. +39 081 5666693/92 - E-mail: piariccio@gmail.com