



Corso di dottorato di ricerca in:

“ALIMENTI E SALUTE UMANA”

Ciclo 35°

Titolo della tesi

“EVOLUZIONE DELLE FUNZIONI COGNITIVE IN BAMBINI IN FOLLOW-UP
PER TUMORE CEREBRALE E TRAUMA CRANICO”

Dottorando

Dott.ssa Ilaria Liguoro

Matr. 127627

Supervisore

Prof.ssa Paola Cogo

Co-supervisore

Dott.ssa Tiziana Zilli

Anno 2023

[Digitare qui]

[Digitare qui]

INDICE

1. ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

2. ABSTRACT

3. INTRODUZIONE

3.1. TUMORI CEREBRALI IN ETA' PEDIATRICA

3.1.1. Generalità

3.1.2. Eziologia

3.1.3. Classificazione e principali istotipi

3.1.4. Caratteristiche cliniche

3.1.5. Diagnosi

3.1.6. Terapia

3.2. COMPLICANZE A LUNGO TERMINE

3.2.1. Principali fattori di rischio

3.2.2. Deficit cognitivi

3.2.3. Qualità della vita

3.3. TRAUMI CRANICI IN ETA' PEDIATRICA

3.3.1. Epidemiologia

3.3.2. Definizione del livello di severità

3.3.3. Indicazione al neuroimaging

3.3.4. Follow-up e deficit cognitivi

3.4. RAZIONALE ED OBIETTIVI DELLO STUDIO

4. MATERIALI E METODI

4.1. DISEGNO DELLO STUDIO

4.2. POPOLAZIONE ARRUOLATA E CRITERI DI INCLUSIONE

4.2.1. Bambini con tumore cerebrale

4.2.2. Bambini con trauma cranico

4.3. SEDE RACCOLTA DATI

4.4. PERIODO E MODALITA' RACCOLTA DATI

4.5. VALUTAZIONE NEUROCOGNITIVA

4.5.1. Fase pre/post operatoria

4.5.2. Follow-up di malattia

4.6. ANALISI STATISTICA

5. RISULTATI

5.1. DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE

[Digitare qui]

5.2. VALUTAZIONE NEUROCOGNITIVA – PRE/POST CHIRURGIA

5.3. VALUTAZIONE NEUROCOGNITIVA – FOLLOW-UP POST TRATTAMENTO

5.4. VALUTAZIONE NEUROCOGNITIVA – I TRAUMI CRANICI

5.5. CONFRONTO TUMORI CEREBRALI E TRAUMI CRANICI

6. DISCUSSIONE

7. LIMITI

8. CONCLUSIONI

9. BIBLIOGRAFIA

[Digitare qui]

1. LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

ABI acquired brain injury

CT Chemioterapia

DS Deviazione Standard

FAB Frontal assesment Battery

FCP Fossa Cranica Posteriore

FSIQ Full-Scale Intelligence Quotient

GCS Glasgow Coma Scale

MB Medulloblastoma

MBT Memoria a breve termine

NEPSY-II Developmental Neuropsychological Assessment – II edition

NS Non significativo

nT0-T1-T2 Time-points evaluation neoplasia

PBRT Radioterapia a fasci di protoni

PECARN Pediatric Emergency Care Applied Research Network

RM Risonanza magnetica

RT Radioterapia

SNC Sistema nervoso centrale

TAC Tomografia assiale computerizzata

TC Trauma Cranico

TMT Trail-Making Test

tT0 e tT2 Time-points evaluation trauma cranico

WHO World Health Organization

WISC - IV Wechsler Intelligence Scale for Children – IV Edition

2. ABSTRACT

Background: As survival outcomes in children with brain tumors have been improving over time, cognitive sequelae of treatment are becoming of interest. However, the role of histology and surgery in the development of these cognitive deficits remains unclear. This study aimed to evaluate cognitive functioning in children with brain tumors before and after surgery.

Methods: All children newly diagnosed with primary brain tumor or a recent head trauma were prospectively assessed. Neurocognitive evaluations were performed before surgery/at diagnosis (nT0), within 7-10 days from surgery (nT1) and 12-18 months after the end of treatment. Language, learning and memory, attention, executive functions, visuo-constructional and sensorimotor skills were evaluated at T0 and T1, whereas IQ was explored at T0 and T2.

Results: Twenty-one patients (13 males, mean age 10.5 ± 3.8 years) were enrolled between January 2019 and September 2022. At baseline, patients showed significant major deficits in semantic ($p=0.037$) and phonemic fluency ($p=0.01$), direct span ($p<0.001$), copy design tasks ($p=0.004$) and theory of mind ($p=0.016$) in comparison to normal values. Children with high-grade lesions showed lower scores than the low-grade group in the Rey-Osterrieth Complex Figure evaluating visuospatial memory. Inpatient evaluations did not change between nT0 and nT1, while at nT2 evaluation children showed median IQ values lower than in nT0 (93 vs 100, $p=0.05$).

Conclusions: Children with brain tumors may present at diagnosis several neuropsychological impairments in memory, executive functions, and visuo-motor abilities, particularly those with high-grade diseases. Surgery, even when radical, didn't impact cognitive functions, irrespectively from grading, while cognitive decline worsened later. Prospective protocols with baseline and periodic neurocognitive and neuroradiological evaluations should be encouraged to indicate targets for cognitive monitoring, to early detect functional difficulties and to develop a tailored treatment approach for the patient.

Questo lavoro è stato presentato al 54th Congresso della Società Internazionale di Oncologia Pediatrica (SIOP). L'abstract è stato pubblicato su Pediatric blood & cancer, 2022, Vol.69 Suppl 5, p.e29952-e29952, referral number SIOP 22-1096.

INTRODUZIONE

3.1. TUMORI CEREBRALI IN ETÀ PEDIATRICA

3.1.1. Generalità

I tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) rappresentano la seconda neoplasia più frequente in età pediatrica dopo la leucemia, con un'incidenza di 2-3 casi/anno/100.000 bambini.(1,2)

L'impatto clinico di tale patologia è determinato non solo dal danno diretto della lesione sul parenchima cerebrale: l'età evolutiva e il SNC in fase di sviluppo rappresentano importanti fattori di rischio per gli effetti dei vari trattamenti a cui vengono sottoposti i pazienti. I bambini affetti da neoplasia cerebrale presentano, infatti, la più alta morbilità - prevalentemente neurologica - tra tutti quelli con diagnosi di tumore,(3) in particolare per il rischio di disfunzioni cognitive e deficit neurologici a lungo termine.(4)

3.1.2. Eziologia

La patogenesi dei tumori cerebrali è per lo più ignota. Familiarità e sindromi genetiche ereditarie associate ad aumentato rischio di neoplasia rendono conto di circa il 5% dei casi.(5) Tra queste menzioniamo la neurofibromatosi di tipo 1,(6) la sclerosi tuberosa,(7) e la sindrome di Li-Fraumeni(8). Tra i fattori di rischio ambientale, invece, l'unico correlato in maniera significativa all'insorgenza di tumori cerebrali è l'esposizione a radiazioni.(9) Secondo un ampio studio pubblicato nel 2008 dal gruppo di lavoro del Childhood Cancer Survivor Study, il rischio di sviluppare una seconda neoplasia in tutti i lungo-sopravvissuti da patologia oncologica trattati con radioterapia (RT) è pari al 3% dopo circa 20 anni di follow-up, e quasi all'8% dopo 30 anni.(10) (11) (12) Nei pazienti con storia di tumore cerebrale tale rischio risulta particolarmente aumentato in relazione alla dose di RT ricevuta.(13)

3.1.3. Classificazione

Storicamente i tumori cerebrali sono stati classificati principalmente sulla base delle loro caratteristiche istologiche, tenendo conto in particolare della presunta cellula d'origine e del livello di differenziazione.(14) Studi degli ultimi due decenni hanno identificato le basi genetiche della carcinogenesi nei principali tumori cerebrali, avanzando la possibilità che queste scoperte potessero aiutare anche una migliore caratterizzazione di tali neoplasie.(15)

La classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization – WHO) del 2016 ha introdotto nuovi criteri classificativi combinando aspetti istologici e

[Digitare qui]

molecolari.(16) La più recente classificazione del 2021 ha ripreso ed esteso questi concetti a più istotipi diversi incorporando l'analisi di dati molecolari e genetici alla descrizione anatomo-patologica (Tabella 1).(17) L'integrazione di parametri fenotipici e genotipici consente maggiore approfondimento e accuratezza nella valutazione di tali neoplasie, con un successivo impatto in termini diagnostici, prognostici e terapeutici.(18)

Tabella 1. Classificazione WHO 2021 dei tumori del SNC, principali novità.(17)

Choroid plexus tumours Choroid plexus papilloma Atypical choroid plexus papilloma Choroid plexus carcinoma	Chondro-osseus tumors Chondrogenic tumors Mesenchymal chondrosarcoma Chondrosarcoma Notochordal tumors Chordoma
Embryonal tumours Medulloblastoma Medulloblastomas, molecularly defined Medulloblastoma, WNT-activated Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH Medulloblastomas, histologically defined Other CNS embryonal tumors Atypical teratoid/rhabdoid tumor Cribriform neuroepithelial tumor Embryonal tumor with multilayered rosettes CNS neuroblastoma, FOXR2-activated CNS tumor with BCOR internal tandem duplication CNS Embryonal tumor	Melanocytic tumours Diffuse meningeal melanocytic neoplasms Meningeal melanocytosis and Meningeal melanomatosis Circumscribed meningeal melanocytic neoplasma Meningeal melanocytoma and meningeal melanoma
Pineal tumors Pineocytoma Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation Pineoblastoma Papillary tumour of the pineal region Desmoplastic myxoid tumor of the pineal region, SMARCB1	Hematolymphoid tumors Lymphomas CNS lymphomas Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS Immunodeficiency-associated CNS lymphomas Lymphomatoid granulomatosis Intravascular large B-cell lymphoma Miscellaneous rare lymphomas in the CNS MALT lymphoma of the dura Other low-grade B-cell lymphomas of the CNS Anaplastic large cell lymphoma (ALK+/-) T-cell and NK/T-cell lymphomas Histiocytic tumours Langerhans cell histiocytosis Erdheim-Chester disease Rosai-Dorfman disease Histiocytic sarcoma
Cranial and paraspinal nerve tumors Schwannoma Neurofibroma Perineurioma Hybrid nerve sheath tumours Malignant melanotic nerve sheath tumour Malignant peripheral nerve sheath tumour Paranglioma	Germ cell tumours Mature teratoma Immature teratoma Teratoma with somatic-type malignancy Germinoma Embryonal carcinoma Yolk sac tumour Choriocarcinoma Mixed germ cell tumours
Meningiomas Meningioma	Tumours of the sellar region Adamantinomatous craniopharyngioma Papillary craniopharyngioma
Mesenchymal, non-meningothelial tumours Soft tissue tumors Fibroblastic and myofibroblastic tumors Solitary fibrous tumor Vascular tumors Haemangioma and vascular malformation Haemangioblastoma Skeletal muscle tumors Rhabdomyosarcoma Uncertain differentiation	

[Digitare qui]

Intracranial mesenchymal tumor, FET-CREB fusion positive	Pituicytoma, granular cell tumour of the sellar region
CIC-rearranged sarcoma	Pituitary adenoma/PitNET
Primary intracranial sarcoma, DICER1-mutant	Pituitary blastoma
Ewing sarcoma	
	Metastatic tumours
	Metastases to the brain and spinal chord
	Metastases to the meninges

Altri tumori astrocitari. Questo gruppo comprende l'Astrocitoma Pilocitico (AP), l'astrocitoma subependimale a cellule giganti e lo xantoastrocitoma pleomorfo. L'AP costituisce il principale tumore cerebrale dell'età pediatrica (18%), rappresentando quasi un terzo di tutti i gliomi;(19) dal punto di vista istologico è un tumore di grado I WHO ed è tipicamente a lenta crescita. Può localizzarsi in qualsiasi sede del SNC, ma interessa più frequentemente la regione sottotentoriale, ed in particolare la fossa cranica posteriore (FCP).(3)

Tumori astrocitari ed oligodendrogliali diffusi. Rientrano in tale categoria l'astrocitoma diffuso e anaplastico, il glioblastoma, l'oligodendroglioma e il glioma diffuso della linea mediana. L'astrocitoma diffuso è più frequente in età adulta e interessa principalmente gli emisferi, ma può localizzarsi anche a livello cerebellare o talamico; è considerato un tumore di grado II e solo raramente evolve in astrocitoma anaplastico (grado III). Quest'ultimo, assieme al glioblastoma (grado IV) e al glioma diffuso della linea mediana, costituisce il gruppo dei gliomi ad alto grado.(20) Il tumore gliale diffuso della linea mediana è più specificamente pediatrico (10-15% delle neoplasie cerebrali nei bambini), e colpisce soprattutto soggetti di età compresa tra i 5 e i 10 anni, rappresentando la prima causa di morte nei bambini con tumore cerebrale.(21)

Tumori ependimali. I tumori ependimali, di cui l'ependimoma è il più frequente, rappresentano circa l'8-10% dei tumori cerebrali in età pediatrica.(22) Sono neoplasie neuroepiteliali che in ambito pediatrico interessano principalmente la FCP (60%).(23)

Tumori embrionali. Tale gruppo comprende il Medulloblastoma (MB) e il tumore teratoide/rabdoide atipico. Il MB rappresenta la più frequente neoplasia embrionale del SNC e costituisce circa il 15-20% dei tumori cerebrali pediatrici; viene considerato un tumore di alto grado (IV secondo WHO) a causa della sua elevata capacità proliferativa.(24) Coinvolge più frequentemente il cervelletto e il tronco encefalico, incluso il IV ventricolo. L'attuale classificazione dei MB prende in considerazione anche alcuni parametri istologico-molecolari, come l'attivazione dei gene Wingless (WNT) e Sonic Hedgehog (SHH),(25) e la mutazione di TP53, che presentano anche un significato di tipo prognostico, nonché le caratteristiche

[Digitare qui]

istologiche, distinguendo MB classico, nodulare/desmoplastico, con nodularità estensiva, a grandi cellule/anaplastico.(16)

Nel gruppo delle neoplasie embrionali rientra anche il tumore teratoide/rabdoide atipico, una neoplasia molto aggressiva a prognosi infausta che colpisce principalmente bambini di età inferiore ai 3 anni. Può interessare qualsiasi regione del SNC ed associarsi quindi a una clinica sostanzialmente dipendente dalla localizzazione della lesione. (26)

Tumori a cellule germinali. Costituiscono circa il 3% dei tumori cerebrali pediatrici. (27) (28) Tra questi, il germinoma rappresenta il tumore più frequente e con prognosi migliore.(28) Nascono tipicamente a livello delle strutture neuroendocrine della linea mediana, quali ipofisi ed ipotalamo, ma possono coinvolgere anche i gangli basali e il talamo.(29)

Craniofaringiomi. I craniofaringiomi sono tumori epiteliali benigni a lenta crescita che prendono origine principalmente dai residui embrionali della tasca del Rathke a livello della regione soprasellare; essi rappresentano circa il 2-4% dei tumori cerebrali pediatrici.(30) (31) In tale fascia d'età, i craniofaringiomi adamantinomatosi sono più frequenti rispetto ai papillari.(31) Pur essendo istologicamente benigni, i craniofaringiomi sono clinicamente aggressivi, data la vicinanza a strutture cerebrali critiche, come il chiasma ottico, l'ipofisi e l'ipotalamo.(30) I sintomi associati sono legati alla compressione di tali strutture e comprendono deficit visivi, endocrinopatie e sintomi di ipertensione endocranica.(32)

3.14. Caratteristiche cliniche

La sintomatologia associata alla presenza di neoplasie cerebrali non è sempre conclamata e può dipendere dalla localizzazione, dall'estensione della malattia e dal tipo istologico.(33) Per la maggior parte, segni e sintomi sono secondari all'aumento della pressione intracranica essenzialmente dovuta all'effetto massa, che causa una compromissione dei normali meccanismi di drenaggio, oppure possono essere riconducibili a danno diretto della neoformazione in specifiche aree cerebrali.(34) In base all'età di presentazione, la macrocefalia (41%), la nausea e/o il vomito (30%), l'irritabilità (24%), la letargia (21%) e le alterazioni della marcia e della coordinazione (19%) sono più frequenti nei bambini con meno di 4 anni, mentre in quelli più grandi sono caratteristici cefalea (33%), nausea e/o vomito (32%), alterazioni della marcia e della coordinazione (27%), papilledema (13%) e convulsioni (13%).(34)

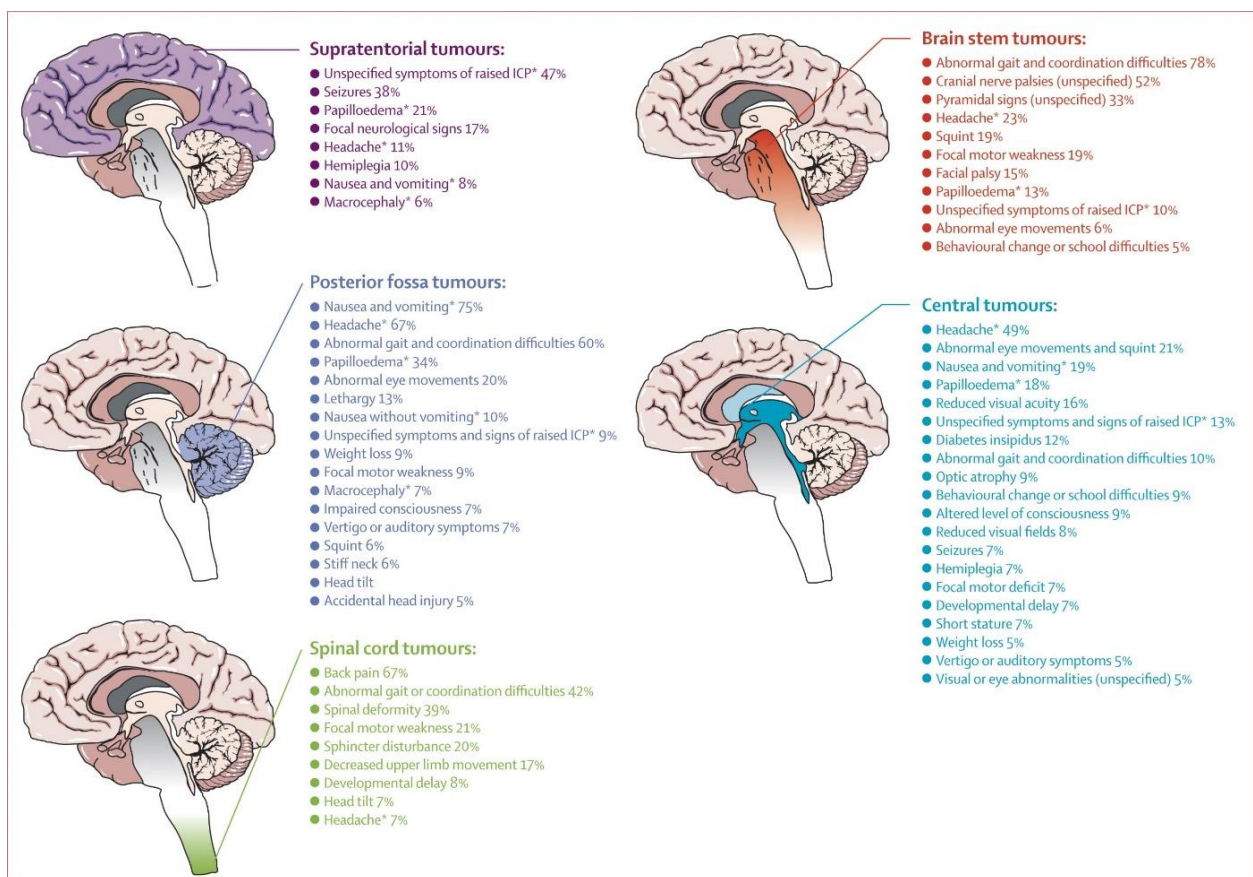
In base alla localizzazione, i tumori della FCP, primi per frequenza e localizzazione, si caratterizzano per comparsa di sintomatologia "cerebellare" (alterazioni della marcia, nistagmo).(34,35) Le neoplasie della linea mediana, essendo in contiguità a strutture quali il

[Digitare qui]

chiasma ottico, l'ipofisi, l'ipotalamo e il terzo ventricolo, si associano invece a sintomi di ipertensione endocranica o idrocefalo, alterazioni del visus e disfunzioni endocrine come il diabete insipido.(34,35) I tumori interessanti gli emisferi cerebrali possono, invece, determinare la comparsa di segni neurologici focali, quali debolezza muscolare o emiparesi, e crisi epilettiche, se collocati a livello corticale o dei lobi temporali.(34,35)

L'intervallo temporale medio tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi è di circa 4 settimane, ma in almeno un quarto dei pazienti si allunga anche fino a 16 settimane dall'esordio, soprattutto nei bambini più piccoli e nei tumori di basso grado.(36)

Figura 1. Principali sintomi clinici correlati alla localizzazione del tumore in età pediatrica.(34)



3.1.6. Diagnosi

La risonanza magnetica (RM) dell'encefalo e/o rachide che rappresenta l'indagine di scelta per lo studio dei tumori cerebrali in età pediatrica.(37) Si tratta di uno strumento diagnostico che consente non solo di caratterizzare la morfologia tumorale, e in alcuni casi selezionati anche di identificarne il grado ed eventuali alterazioni biologiche, oltre a garantire una valutazione prognostica e di monitoraggio dell'efficacia terapeutica.(37,38) Essa consente di determinare la grandezza, la localizzazione, la cellularità e le caratteristiche di *enhancement* del tumore, oltre a valutare

[Digitare qui]

l'eventuale entità dell'edema perilesionale. La Risonanza Magnetica (RM) è inoltre essenziale per valutare l'impatto e l'efficacia delle terapie effettuate, verificando la completezza della resezione chirurgica, monitorando le dimensioni della lesione ed identificando eventuali recidive.(38)

3.1.7. Terapie

Il management terapeutico dei tumori cerebrali in età pediatrica prevede un approccio multimodale, basato principalmente su chirurgia, radioterapia (RT) e chemioterapia (CT), a seconda dell'istotipo, della localizzazione della lesione, dell'età del bambino e di altri specifici fattori di rischio tipici di determinati sottogruppi tumorali.(37) Grazie all'avanzamento delle tecniche di trattamento, la sopravvivenza globale dei tumori cerebrali a 5 anni oggi supera il 75%.(39,40)

I trattamenti in ambito pediatrico sono standardizzati a livello italiano (protocolli Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica – AIEOP) ed europeo (protocolli International Society of Pediatric Oncology – SIOP). La chirurgia, quando percorribile, rappresenta solitamente la prima scelta nella gestione dei tumori cerebrali.(41) Essa consente di effettuare la diagnosi istologica della lesione e, nel caso di tumori con specifiche caratteristiche, di ridurre il volume o garantirne la rimozione radicale.

La RT costituisce un importante trattamento adiuvante nell'approccio terapeutico a diversi istotipi tumorali, in particolare nel MB, nell'ependimoma e nei gliomi di alto grado.(41) La scelta della tipologia di somministrazione della RT è particolarmente importante, poiché ogni tecnica ha una capacità differente di ridurre al minimo la dose radiante ai tessuti sani. Per massimizzare la finestra terapeutica tra efficacia e tossicità, la RT ha infatti subito cambiamenti rivoluzionari negli ultimi decenni come lo sviluppo della radioterapia a intensità modulata (IMRT), della terapia con arco modulato volumetrico (VMAT) e della radioterapia a fasci di protoni (PBRT). In particolare, la PBRT si sta recentemente affermando come trattamento di scelta nei bambini più piccoli con tumore cerebrale per la sua capacità di mitigare gli effetti negativi della RT sul cervello in via di sviluppo,(42) inclusa la compromissione degli aspetti neurocognitivi, sebbene si tratti di un fenomeno per il momento teorico e non del tutto dimostrato sul piano clinico.(43) Tuttavia, secondo i risultati di uno studio condotto su pazienti pediatrici con MB e trattati con PBRT, si stima che il quoziente intellettivo (QI) cali di circa 1.5 punti l'anno,(44) che è comunque inferiore ai decrementi annuali riportati nelle coorti trattate con fotoni che vanno da 1.9 a 5.8 punti.(45) (46) Un confronto più diretto delle modalità di trattamento con fotoni e protoni è stato effettuato in uno studio retrospettivo coinvolgente sempre pazienti con MB trattati con PBRT e RT classica.(47) La

[Digitare qui]

PBRT è risultata associata a migliori punteggi del QI globale e negli indici di ragionamento visuo-percettivo e di memoria di lavoro nel follow-up a lungo termine. (47)

Per alcuni istotipi tumorali più aggressivi, l'aggiunta della CT alla chirurgia e alla RT ha determinato un ulteriore miglioramento dei tassi di sopravvivenza di circa il 20-30%.(37) La chemioterapia consente inoltre di omettere la RT nei pazienti con MB o tumori embrionari con età < 3 anni, e di ritardarne l'utilizzo nei pazienti con LGG al di sotto dei 8 anni, avendo perciò un forte impatto nella gestione terapeutica dei pazienti più giovani.(37)

3.2. COMPLICANZE A LUNGO TERMINE NEI PAZIENTI CON TUMORE CEREBRALE

3.2.1. Principali fattori di rischio

Ognuno dei trattamenti precedentemente citati risulta correlato a complicanze ed effetti collaterali a breve e lungo termine che, grazie al progressivo prolungamento della sopravvivenza dei bambini con tumore cerebrale, diventano sempre più apprezzabili e documentati.(48)

Le complicanze della neurochirurgia sono frutto del precario equilibrio tra la massima radicalità chirurgica ottenibile e la preservazione di strutture vitali fondamentali. Esse dipendono da fattori quali l'esperienza del chirurgo, l'entità della resezione, l'età del bambino, il *performance status* pre-chirurgico ma soprattutto la localizzazione tumorale. Un classico esempio di complicanza chirurgica è proprio la sindrome della fossa cranica posteriore.(48) Altre possibili sequele degli interventi chirurgici includono deficit focali, sensitivi o dei nervi cranici, alterazioni endocrinologiche.(34,48)

Al di là degli effetti neurocognitivi accennati in precedenza e che verranno approfonditi successivamente, la RT determina spesso la comparsa di effetti collaterali legati al danno citotossico aspecifico a carico dei tessuti sani peritumorali.(49) Le complicanze dipendono principalmente dall'età del bambino, dalle caratteristiche della neoplasia, dalle terapie concomitanti e da parametri specifici quali la dose applicata e la grandezza del campo interessato.(50) In particolare, la tossicità tardiva comprende problematiche quali vasculopatie, alterazioni uditive ed endocrinologiche e, come accennato precedentemente, la comparsa di neoplasie secondarie quali meningioma e glioblastoma.(50)

Anche la CT, sia sistemica che intratecale, può associarsi ad importanti sequele neurologiche. Farmaci come i sali di platino (cisplatino o carboplatino) possono ad esempio determinare la comparsa di alterazioni uditive, soprattutto se usati in associazione alla RT.(51) Neuropatie sensoriali, motorie o miste possono comparire in seguito all'utilizzo di derivati del platino o vincristina: il cisplatino può provocare parestesie ed alterazioni sensitive di gravità crescente fino all'atassia, mentre la vincristina coinvolge principalmente il sistema motorio.(48,51) Vi sono, inoltre, alcune segnalazione che la CT può associarsi ad alterazioni neurocognitive simili a quelle provocate dalla RT, ma meno documentate.(48,52)

3.2.3. Deficit cognitivi

Le alterazioni cognitive presenti nei pazienti con tumore cerebrale sono quindi attribuibili al danno parenchimale da parte del tumore stesso, alla resezione chirurgica, alla chemioterapia e alla RT.(53)

Il tipo di deficit neurologico sembra essere correlato in primis con la localizzazione anatomica e l'istologia del tumore stesso. I pazienti con tumori infiltranti come il MB presentano in media un livello di QI inferiore, e più frequentemente problematiche di memoria rispetto ai pazienti con AP.(54,55) In particolare, alcuni studi hanno dimostrato che la memoria visiva a lungo termine è significativamente deficitaria nei pazienti con MB rispetto ai quelli con AP, probabilmente in relazione alla localizzazione e come conseguenza dei trattamenti effettuati.(54) Analogamente, nell'area dell'attenzione e funzioni esecutive vi sono differenze significative tra i due gruppi.(54,55) È inoltre, ormai, ben documentata in letteratura la possibilità di deficit nell'ambito delle competenze sociali e una maggiore tendenza all'isolamento quando questi pazienti vengono confrontati con coetanei, fratelli e sorelle o bambini trattati per altri tipi di neoplasie.(56)

La terapia radiante ha un ruolo importante nel danno della sostanza bianca, e probabilmente per questo il trattamento con RT è associato ad outcome peggiori a lungo termine.(49) Nei pazienti con MB è stata, infatti, riscontrata una correlazione positiva tra i valori di QI e il volume della sostanza bianca.(57) Tale danno sembrerebbe essere età-correlato, probabilmente perché nei soggetti sani i fasci corticali di sostanza bianca completano la loro mielinizzazione all'età di 3-4 anni, sino a giungere ad un completamento totale verso la fine della seconda decade. La presenza, pertanto, di patologia in una fase precoce di sviluppo potrebbe inficiarne la maturazione.(58)

È, infine, dimostrato che la RT determini, soprattutto se effettuata su bambini con età inferiore ai 6 anni, deficit neurocognitivi progressivi: le funzioni principalmente coinvolte sono la memoria, il linguaggio, l'attenzione, la concentrazione e la velocità di elaborazione delle informazioni.(59,60)

3.2.3. Qualità della vita

Gli effetti nocivi tardivi delle terapie oncologiche sono ben noti oggi e possono essere riconosciuti sia in termini di decessi a distanza, sia come effetti dannosi sulla vita quotidiana e sulla partecipazione al lavoro.(61–64) Secondo quanto riportato da diversi autori, le principali complicanze mediche che possono essere descritte in ex-pazienti lungo-sopravvissuti con diagnosi di progressivo MB, sono rappresentate dai disturbi endocrini (44%) e quelli cognitivi (43%).(65) La

[Digitare qui]

giovane età al momento dell'irradiazione è risultato l'unico fattore correlato ad una scarsa probabilità di impiego in età adulta.(65)

In una coorte di 47 bambini trattati per tumore cerebrale dalla metà degli anni '70 alla fine degli '80, il tasso di sopravvivenza a 20 anni descritto è stato del 51%.(61) Di questi inizialmente sopravvissuti, un terzo è comunque deceduto nel decennio successivo, in un caso per recidiva a distanza di 22 anni, mentre negli altri per complicanze tardive correlate al trattamento.(61) Dei pazienti rimanenti attualmente ancora in vita, il 20% ha raggiunto un grado di istruzione superiore, e cinque di questi (31,3%) sono stati sposati con figli, o hanno avuto un partner. (61)

Dai dati osservazionali derivati da un altro studio norvegese molto interessante, è emerso che almeno l'86% dei partecipanti, ovvero pazienti trattati in età infantile per tumore cerebrale, ha presentato un bisogno di riabilitazione che è rimasto insoddisfatto.(66) L'impatto devastante di tutte queste complicanze sulla qualità della vita dei sopravvissuti appare, quindi, evidente e dovrebbe poter essere valutato in maniera approfondita da uno strumento affidabile e da test neuropsicologici specifici. In generale, il follow-up di questi pazienti dovrebbe essere proseguito da cliniche specializzate per la riabilitazione di problematiche a lungo termine e possibilmente guidate da team multidisciplinari.

3.3. TRAUMI CRANICI IN ETÀ PEDIATRICA

3.3.1. Epidemiologia

Il trauma cranico (TC) è un evento molto frequente in età pediatrica: colpisce oltre 3.000.000 di bambini/anno nel mondo(67) e rappresenta una delle principali cause sia di morte che di disabilità a lungo termine in età pediatrica.(68) La gestione del TC in contesto di emergenza-urgenza è chiaramente codificata dalle linee guida nazionali ed internazionali, anche per quanto riguarda l'età pediatrica.(69) (70) (71) (72) Al contrario, sebbene sia noto che l'evento TC può produrre una significativa instabilità sul piano cognitivo,(73) (74) al momento non esistono protocolli di follow-up universalmente accettati che consentano di monitorare nel tempo le funzioni neurocognitive e l'evoluzione neuroradiologica in maniera standardizzata.

3.3.2. Definizione del livello di severità

Nonostante l'elevata incidenza dei TC in età pediatrica, non esiste ancora in letteratura una scala specifica per la valutazione della loro gravità. Generalmente viene utilizzata la Glasgow-Coma Scale (GCS) nella versione adattata per l'età pediatrica che misura il livello di alterazione dello stato di coscienza, e le scale di amnesia post-traumatica che forniscono informazioni riguardo lo stato di allerta e di confusione dopo la ripresa di conoscenza.(75) La GCS tiene conto di tre parametri: l'apertura degli occhi (eyes, "E"), la risposta motoria (motor response "M") e la risposta verbale (verbal response "V"). Secondo uno studio condotto da Kuppermann nel 2008, il rischio di lesioni cerebrali visibili alla Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) in un soggetto con un normale punteggio GCS di 15 è approssimativamente del 2-3%, in un paziente con un punteggio GCS di 14 è del 7-8%, in uno con una GCS di 13 è del 25%.(76) La GCS permette quindi di distinguere TC maggiori e minori. La Società italiana di medicina di Emergenza-Urgenza pediatrica (SIMEUP) ha stabilito che per definire un TC maggiore è necessario che si verifichi almeno una delle seguenti condizioni: GCS minore o uguale a 13, presenza di segni di frattura alla base del cranio, frattura depresso della volta cranica, deficit neurologici focali (sensoriali, motori, visivi, verbali) o convulsioni post-trauma.(77) Qualora il punteggio della GCS sia inferiore o uguale a 8 o vi sia un rapido deterioramento dello stato di coscienza sarà necessario l'intervento di un medico rianimatore/interventista per la gestione delle vie aeree. L'American Academy of Pediatrics definisce invece il TC minore come la condizione nella quale sono rispettate tutte le seguenti caratteristiche: GCS 14-15, assenza di segni di frattura della base cranica e assenza di deficit neurologici focali.(78)

3.3.3. Indicazione al neuroimaging

La TAC cerebrale costituisce il gold standard per la diagnosi in acuto di lesione intracranica post-traumatica e la pronta disponibilità di tale esame ha nettamente migliorato la capacità diagnostica in tal senso.(70) Il crescente uso di TAC cerebrale si può accompagnare ad una crescente preoccupazione sul rischio radiante, a cui i bambini sono particolarmente esposti per la maggior sensibilità dei propri tessuti alle radiazioni e per la lunga aspettativa di vita nella quale il danno oncogeno da radiazione può esprimersi con dimostrata maggiore incidenza di leucemie, tumori cerebrali e altri tumori solidi.(79) È, quindi, indiscutibile che il rapporto costo-beneficio di una TAC cerebrale vada misurato esclusivamente in relazione al rischio immediato di lesione intracranica, quando tale rischio è molto alto come si verifica nei traumi maggiori (rischio >20%) in cui la TAC cerebrale è sempre indicata. Al contrario, quando questo rischio è basso, il rapporto rispetto al beneficio va valutato con una prospettiva a lungo termine. Si è dimostrato che nessun segno/sintomo se preso singolarmente predice con sufficiente accuratezza la presenza di una lesione intracranica clinicamente rilevante. Questo punto è stato un argomento molto dibattuto negli anni. Diversi studi hanno cercato dei predittori clinici che potessero guidare nelle scelte decisionali. Il lavoro più consistente è stato pubblicato su Lancet nel 2009: si tratta di uno studio multicentrico, coinvolgente 25 centri, in cui sono stati reclutati oltre 8000 bambini con TC minore. La popolazione oggetto dello studio è stata suddivisa in due classi di età (inferiore e maggiore a 2 anni), e per ciascuna sono stati identificati dei predittori clinici (noti come criteri PECARN, dall'acronimo del gruppo di lavoro: Pediatric Emergency Care Applied Research Network) di danno in base ai quali sono state definite tre fasce di rischio di lesione intracranica clinicamente rilevante, e di conseguenza le strategie da adottare per ciascuna categoria:(72)

A. Rischio di lesione intracranica clinicamente rilevante > 4% ai quali è indicata l'esecuzione di una TAC:

- presenza di GCS=14
- alterazione dello stato di coscienza (agitazione, sonnolenza, domande ripetitive, risposta rallentata nella comunicazione verbale)
- frattura palpabile della volta per bambini >2 anni e segni di frattura della base cranica se >2 anni

B. Rischio di lesione intracranica clinicamente rilevante > 0.9% e < 4% ai quali è indicata o l'osservazione clinica oppure l'esecuzione della TAC:

- perdita di coscienza

[Digitare qui]

- dinamica del trauma severa (Incidente stradale: espulsione, rotolamento del mezzo, morte di un passeggero, pedone investito, ciclista senza casco; caduta > 90 cm per bambini < 2 anni; > 1,5 mt per b. > 2 anni; impatto contro corpo contundente ad alta velocità)
- vomito e cefalea ingravescente se >2 anni / ematoma dello scalpo e comportamento non abituale se < 2 anni.

C. Rischio di lesione intracranica clinicamente rilevante <0.04% per i quali è indicata la dimissione:

- Assenza dei segni e sintomi precedentemente descritti per le altre classi di rischio.

La maggior parte di bambini si trova nella categoria con rischio intermedio di lesione intracranica per cui la decisione da prendere non è univoca. Ulteriori contributi decisionali derivano da altri studi, come l'aggiunta dell'amnesia quale predittore clinico di severità, o quantificando i numeri di vomiti presenti (5 per essere considerato fattore di rischio).(80)

Particolare menzione per la sua metodologia molto innovativa merita un recente lavoro che, applicando nel bambino di età < 2 anni la scala PECARN arriva a calcolare una soglia ottimale di beneficio della TAC per un rischio di lesione intracranica pari a 4,8%, precisando che tale soglia potrebbe diminuire se il carico radiante diminuisse.(79) Nei bambini in cui il rischio si avvicina o supera il 5% è, quindi, fortemente consigliato eseguire la TAC in prima battuta, così come lo è in tutti i casi in cui sia evidente un deterioramento clinico significativo.

3.3.4. Follow-up e deficit cognitivi

Da un punto di vista neurocognitivo, la maggior parte dei pazienti bambini con TC presenta di fatto un recupero completo e soddisfacente: valutazioni sulle performance cognitive (QI) a distanza di 12 mesi dal trauma evidenziano un miglioramento significativo nel confronto con le performance in acuto.(81) Pertanto, nella maggior parte dei casi non solo eventuali deficit acuti sono transitori, ma è verosimile che i processi maturativi del SNC non vengano alterati in caso di traumi minori. Tuttavia, questo non deve indurre a sottovalutare il fatto che alcuni bambini, soprattutto quando il trauma è severo ed occorre nei primi anni di vita, possano presentare nel tempo alcuni deficit della sfera cognitivo/comportamentale ed emozionale.(81) In particolare, fino al 50% dei bambini che hanno sofferto un TC severo (definito come GCS < 9) può sviluppare disturbi di tipo psichiatrico,(82) performance scolastiche inferiori rispetto ai coetanei, una peggiore qualità di vita e un aumentato rischio di sviluppare disturbi mentali.(83) Tali difficoltà possono, inoltre, compromettere la sfera educativa e le possibilità di impiego.(84)

[Digitare qui]

Pur essendo opinione diffusa che il SNC del bambino sia spesso in grado di adattarsi facilmente anche ad insulti severi, gli studi più recenti smentiscono, almeno in parte, questa ipotesi.(85) Infatti, in età evolutiva l'encefalo ed il SNC sono protagonisti di un processo maturativo neurobiologico rapido, plastico ma anche complesso e delicato. Questi processi possono essere alterati e destabilizzati facilmente nel caso in cui occorrono insulti traumatici, ischemici, infiammatori o di altra natura. Il bambino, inoltre, dispone tipicamente di capacità neurocomportamentali e cognitive in evoluzione, non sempre ben consolidate e per questo è più esposto, rispetto ad un adulto, all'instaurarsi di comportamenti anomali che possono minare la crescita e la maturazione della persona. Questo rischio si associa anche ad un possibile rallentamento nell'acquisizione di nuove abilità tipiche di età più avanzate, rendendo la fase evolutiva un periodo particolarmente fragile ed esposto al rischio di sviluppare deficit sul lungo termine.(84) (86)

In letteratura i dati più consistenti riguardano la valutazione del funzionamento intellettuale globale (generalmente indagato con la Wechsler Intelligence Scale for Children - WISC) che evidenzia dei deficit in particolare nella velocità di elaborazione dell'informazione e nell'attenzione.(85) (87) Pochi sono invece gli studi prospettici volti a valutare nel dettaglio lo sviluppo delle funzioni neuropsicologiche e dell'equilibrio emotivo-comportamentale.

3.4 RAZIONALE ED OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il termine danno cerebrale acquisito (acquired brain injury – ABI) indica l'insieme delle lesioni cerebrali non progressive e non degenerative che interessano la funzione neurologica di natura traumatica, vascolare o tumorale.(88) I pazienti con ABI possono presentare deficit cognitivi, comportamentali e, sebbene gli esiti neurobiologici siano eterogenei, potenzialmente gravi in base al tipo di lesione.(89) (90) Infatti, nonostante le lesioni possano localizzarsi nelle stesse regioni anatomiche, è possibile che meccanismi di danno diversi determinino pattern clinici differenti. Ad esempio, in uno studio recentemente pubblicato dal confronto tra danno ischemico, traumatico e neoplastico è emerso che possono essere identificati deficit distinti delle funzioni esecutive: in particolare, i bambini trattati per tumore cerebrale presenterebbero performance più scarse, così come quelli con stroke ischemici bilaterali un minor controllo inibitorio.(91) La base neurobiologica di tali differenze potrebbe essere identificata nell'interruzione dei fasci della sostanza bianca correlata al danno diretto/indiretto delle neoplasie tipicamente infiltranti o dei trattamenti adiuvanti (RT). (92)

3.4.1 Obiettivo primario

Obiettivo primario di questo studio è descrivere e confrontare le alterazioni neurocognitive in due popolazioni di bambini con tumore cerebrale (gruppo 1) e trauma cranico (gruppo 2), e le relative modifiche nel tempo in relazione ai trattamenti eseguiti.

3.4.2 Obiettivi secondari

Obiettivo secondario è valutare, mettendo in relazione le caratteristiche cliniche (ad esempio: età, istologia tumorale, trattamenti eseguiti) e i deficit neurocognitivi presentati dai bambini con tumore cerebrale, se esistono dei fattori predittivi precoci di danno neurocognitivo.

4 MATERIALI E METODI

4.1 Disegno dello Studio

Lo studio presenta i dati preliminari di un progetto osservazionale di più ampio respiro con disegno di coorte prospettica, che coinvolge pazienti pediatriche con tumore cerebrale confrontati con bambini in follow-up per TC maggiore, ed è stato approvato dal Comitato Etico Unico Regionale con delibera CEUR-2020-OS-265. Il consenso è stato ottenuto dai genitori di tutti i bambini arruolati.

4.2 Popolazione arruolata e criteri di inclusione

4.2.1 Bambini con tumore cerebrale

Sono stati arruolati bambini di età compresa tra 4 e 16 anni sottoposti a resezione chirurgica per tumore cerebrale presso il nostro Istituto dal 1 gennaio 2019. Sono stati raccolti i seguenti dati: caratteristiche antropometriche e demografiche, comorbidità, sito del tumore primario nel SNC, tipo istologico e programma terapeutico. Sono stati registrati anche i dettagli chirurgici e post-trattamento più rilevanti (come la presenza di idrocefalo, la necessità di shunt ventricolo-peritoneale, sindrome della fossa cranica posteriore, terapie di supporto).

Altri criteri di inclusione utilizzati sono: malattia stabile, fine del trattamento medico (chirurgia, chemioterapia o radioterapia) almeno 6 mesi prima della valutazione RM/neurocognitiva e buona conoscenza dell'italiano. I pazienti con comorbidità preesistente (neurofibromatosi, convulsioni epilettiche, malformazione cerebrale, sanguinamento o ictus del sistema nervoso centrale) o una precedente diagnosi di disturbo neuropsichiatrico sono stati esclusi dallo studio. Sono stati esclusi anche i bambini con valutazione neurocognitiva incompleta.

4.2.1 Bambini con trauma cranico

Per quanto riguarda il gruppo di confronto, sono stati inclusi bambini di età compresa fra 4 e 16 anni (età e sesso-correlati con la popolazione di riferimento dello studio) valutati presso il nostro Istituto dal 1 gennaio 2019 in regime di Pronto Soccorso o di ricovero, con storia di TC occorso entro le 8 ore precedenti all'accesso in ospedale.

I pazienti sono stati valutati secondo i criteri PECARN ed in linea con il protocollo aziendale locale di gestione del TC (PED_IO_23 Versione n. 01 del 31/05/2015) sottoposti ad una TAC cerebrale (fino a 10 anni acquisizione volumetrica, 220 mA, 120kV, spessore di acquisizione 2,5 mm; > 10 anni acquisizione sequenziale 300/350 mA, 120 kV, spessore di acquisizione 5 mm). Per

[Digitare qui]

l'inclusione nello studio si è tenuto conto della compresenza di tutti i seguenti criteri: adeguata conoscenza della lingua italiana, acquisizione del consenso informato, TC moderato (GCS - compreso fra 13 e 9) o severo (GCS < 9) OPPURE pazienti in cui è stata eseguita TAC encefalo secondo indicazioni conformi ai criteri PECARN (93) con riscontro di alterazioni.

Sono stati, invece, esclusi, pazienti con pregressa patologia a carico del SNC (paralisi cerebrali infantili, epilessia...), pregressi disturbi del neurosviluppo (disturbo specifico del linguaggio; disturbo da deficit di attenzione/iperattività; disturbo specifico della funzione motoria disabilità intellettiva; disturbo dello spettro autistico), impossibilità ad eseguire la testistica nei tempi previsti dallo studio per complicanze correlate al TC.

4.3 Sede di raccolta dati

La principale sede di raccolta dati è stata la SOC Clinica Pediatrica – ASUFC Udine. Nello specifico, la testistica psicometrica è stata eseguita da un'unica figura con comprovata esperienza in ambito di neuropsicologia, presso il reparto della Clinica Pediatrica. I partecipanti sono stati testati individualmente in due o tre sessioni, ciascuna della durata di circa 60-90 minuti, in giorni diversi a intervalli di meno di una settimana di distanza.

4.4 Periodo e modalità della raccolta dati

L'arruolamento dei pazienti iniziato a gennaio 2019, è al momento ancora in corso. Nella presente tesi esponiamo i dati ottenuti fino al completamento del follow-up a settembre 2022.

4.5 Valutazione neurocognitiva

4.5.1 Fase pre/post-operatoria

I bambini con tumore cerebrale arruolati, sono stati sottoposti entro pochi giorni dalla diagnosi e prima dell'intervento chirurgico (nT0) ad una prima valutazione neurocognitiva volta ad esplorare:

- Area del linguaggio:
 - Fluenza semantica e fluenza fonemica (94) - età di somministrazione 4-16 anni. Il test misura l'ampiezza del lessico e la capacità di generare un numero sufficiente di parole diverse seguendo una strategia fonetica di ricerca. Al bambino viene chiesto di produrre in un minuto di tempo parole appartenenti ad una categoria semantica (animali, cibi e bevande) o che iniziano con uno specifico suono (f e s). Il punteggio grezzo ottenuto viene convertito in punti scalari (media = 10; deviazione standard - DS = 3).

[Digitare qui]

- Comprensione di istruzioni: si studia mediante l'utilizzo di un test che valuta la capacità di percepire, elaborare ed eseguire istruzioni verbali di crescente complessità sintattica. Per ogni item, il bambino indica lo stimolo appropriato in risposta a delle istruzioni verbali. I risultati di queste valutazioni sono stati espressi come punteggi scalari (media = 10; DS = 3). L'intervallo per definire l'anomalia è stato impostato a 1 DS al di sotto delle aspettative (<7 punti scalari).

- Area della memoria:

- Memoria narrativa – short story test (95): età di somministrazione 5-15 anni.

Si tratta di un test volto ad esplorare la memoria episodica immediata e ritardata. Un breve racconto viene letto ad alta voce dall'esaminatore una prima volta, seguito dalla richiesta di ricordare nell'immediato gli elementi principali della storia. Di nuovo, l'esaminatore legge il racconto, richiedendo poi ancora una volta il richiamo immediato. Successivamente, si somministrano altri test per 15 minuti, e infine viene richiesto di ricordare nuovamente la storia ("delayed recall").

I punteggi per questa prova sono stati espressi, in funzione dell'elaborazione statistica, in punteggi equivalenti (0-1-2-3-4) con risultato anomalo per punteggio minore di 2 (0 deficit; 1: borderline).

- Digit span diretto, inverso e test di Corsi(96): età di somministrazione 4 anni e 6 mesi – 16 anni.

Con questo test si misura la capacità della memoria a breve termine (MBT) del soggetto attraverso la presentazione uditiva di una serie di lunghezze crescente di item da ripetere nello stesso ordine di presentazione (SPAN DIRETTO) o al contrario (SPAN INVERSO). Quest'ultimo implica l'uso della working-memory o memoria di lavoro. Nel complesso il digit span è dato dal numero di cifre presenti nella sequenza più lunga correttamente riprodotta dal paziente.

Il Test di Corsi è invece un test di misurazione dello span di memoria "visuo-spaziale" cioè della quantità di informazioni visuo-spaziali che si riescono a trattenere nella memoria a breve termine.

- Ripetizioni di frasi (RF): viene studiata mediante l'utilizzo di un test che valuta la capacità di ripetere frasi di crescente complessità e lunghezza. Al bambino viene letta una serie di enunciati che gli viene poi chiesto di ripetere immediatamente dopo.

[Digitare qui]

I risultati di queste valutazioni sono stati espressi come punteggi scalari (media = 10; DS = 3). L'intervallo per definire l'anomalia è stato impostato a 1 DS al di sotto delle aspettative (<7 punti scalari).

- Area dell'attenzione e delle funzioni esecutive:

- Frontal assesment Battery (FAB) (95): età di somministrazione 6-14 anni.

La batteria FAB per bambini è composta da tre prove che misurano la programmazione di una serie motoria con la mano dominante (pugno-taglio-piatto - serie di Luria), la sensibilità all'interferenza (risposta ad istruzioni contrastanti: "Batti due volte quando io batto una volta"), il controllo inibitorio (go no-go: "Non battere quando io batto 2 volte"). Ogni prova ha un punteggio variabile da 0 a 3 (Range 0-9) con un tempo di somministrazione della batteria di qualche minuto. Si tratta di un test che è in grado di rilevare la presenza di disfunzioni esecutive.

I punteggi per questa prova sono stati espressi, in funzione dell'elaborazione statistica, in punteggi equivalenti (0-1-2-3-4) con risultato anomalo per punteggio minore di 2 (0 deficit; 1: borderline).

- Trail Making test (TMT) (95): età di somministrazione 5-15 anni.

Si tratta di un test che richiede al paziente di collegare ordinatamente la sequenza delle 21 lettere della lingua italiana. È un test considerato valido nel valutare le funzioni esecutive e la velocità di elaborazione. I punteggi per questa prova sono stati espressi, in funzione dell'elaborazione statistica, in punteggi equivalenti (0-1-2-3-4) con risultato anomalo per punteggio minore di 2 (0 deficit; 1: borderline).

- Test delle campanelle modificato (97): età di somministrazione 4-14 anni.

Il Test della Campanelle modificato è una prova di attenzione selettiva e sostenuta. Vengono presentati al soggetto quattro differenti fogli, ognuno dei quali contiene 35 sagome di campanelle ed altre rappresentanti oggetti animati e inanimati (ad esempio case, alberi, cavalli, pesci, etc.). Si richiede al soggetto di barrare tutte le campanelle presenti nel foglio il più velocemente possibile. Dalla somministrazione del test si ottengono due tipi di punteggio: il punteggio rapidità cioè il numero di campanelle trovate nei primi 30 secondi di ricerca, ed il punteggio accuratezza che riporta il numero di campanelle trovate nei 120 secondi previsti dalla prova, per ciascun foglio.

[Digitare qui]

I risultati della valutazione sono stati espressi in punteggi scalari adeguati all'età (media = 10; DS = 3). L'intervallo per definire l'anomalia è stato impostato a 1 DS al di sotto delle aspettative (<7 punti scalari).

- Elaborazione visuo-spaziale:

- Copia di disegni.(98) Questo test valuta la capacità di copiare figure geometriche bidimensionali. Il bambino copia delle figure disegnate nel protocollo di somministrazione. I risultati della valutazione sono stati espressi in punteggi scalari adeguati all'età (media = 10; DS = 3).

- Percezione sociale:

- Teoria della mente.(98) Misura la capacità di individuare l'emozione provata da un soggetto in una specifica circostanza. Il bambino vede un disegno che raffigura una situazione, vissuta da un personaggio di nome Giulia, che evoca determinate emozioni. Accanto al disegno il bambino vede 4 foto del volto di Giulia che esprimono emozioni differenti e deve scegliere quella corrispondente a come si sente il personaggio nella specifica situazione. I risultati della valutazione sono stati espressi in punteggi scalari adeguati all'età (media = 10; DS = 3).

- Prassia visuo-costruttiva:

- Figura di Rey- Osterrieth (99): il Test della Figura Complessa di Rey indaga le abilità grafico-costruttive. Questa prova valuta le capacità di copia e di riproduzione a memoria di una figura geometrica complessa: figura "B" (per i minori di 8 anni) e figura "A" (per i maggiori di 8 anni). La figura viene presentata al bambino il tempo sufficiente perché possa copiarla. Successivamente il bambino non la vedrà per 3 minuti, e l'esaminatore gli chiederà di disegnarla nuovamente a memoria. I risultati della valutazione sono stati espressi in punteggi scalari adeguati all'età (media = 10; DS = 3).

Questi stessi test sono stati ripetuti entro i 10 giorni successivi alla data dell'intervento (nT1).

Tale valutazione è stata proposta anche ai bambini con TC al momento dell'arruolamento (tT0) e a 18 mesi di distanza (tT2).

4.5.1 Follow-up di malattia

Nei pazienti che hanno terminato tutti i trattamenti previsti dallo specifico protocollo di malattia, è stata eseguita una valutazione periodica delle performance neurocognitive, in particolare, è stato identificato un ulteriore time-point evaluation a 12-18 mesi di distanza dalla fine di tutte le terapie (nT2).

[Digitare qui]

La valutazione neuropsicologica è stata eseguita utilizzando la versione italiana della Developmental Neuropsychology Assessment (NEPSY-II).(98,100) Si tratta di uno strumento flessibile, basato sull'età del paziente, con alcuni compiti che possono essere somministrati a tutte le fasce d'età, mentre altri che risultano età-specifici. I risultati della valutazione NEPSY-II sono stati espressi come punteggi scalari adeguati all'età (media = 10; DS = 3) in relazione ai valori del database per le corrispondenti età cronologiche.(100)

Sono stati esplorati i seguenti domini:

- Area dell'attenzione e delle funzioni esecutive

- **Attenzione visiva:** si studia mediante l'utilizzo di un test a tempo della durata di 180 secondi che valuta la velocità e l'accuratezza con cui il bambino è capace di focalizzare e di mantenere l'attenzione su stimoli target visivi che si trovano inseriti dentro una serie di altri stimoli. Il bambino osserva in sequenza una serie di stimoli e indica lo stimolo target il più velocemente e accuratamente possibile.

- **Attenzione uditiva e Set di risposta:** si studia mediante l'utilizzo di un test composto da due parti. Il primo compito valuta l'attenzione selettiva uditiva e la capacità di mantenere l'attenzione (vigilanza). Il secondo compito valuta la capacità di cambiare set di risposta e di passare ad uno nuovo e complesso, che comprende risposte congruenti e incongruenti. Il bambino ascolta un CD o un file audio digitale e tocca il cerchio appropriato quando sente la parola specificata.

- **Inibizione:** si studia mediante l'utilizzo di un test a tempo che valuta la capacità di inibire risposte automatiche in favore di quelle nuove. Il bambino guarda una serie di forme o frecce bianche e nere e denomina la forma o la direzione oppure dà una risposta alternata, in base al colore della forma o della freccia.

Area del linguaggio

- **Comprensione di istruzioni:** si studia mediante l'utilizzo di un test che valuta la capacità di percepire, elaborare ed eseguire istruzioni verbali di crescente complessità sintattica. Per ogni item, il bambino indica lo stimolo appropriato in risposta a delle istruzioni verbali.

- **Fluenza verbale:** si studia mediante un test che valuta la capacità di generare parole all'interno di categorie specifiche semantiche e fonologiche. Al bambino viene indicata una categoria semantica o fonologica e gli viene chiesto di produrre più parole possibili in 60 secondi.

Area della memoria

[Digitare qui]

- **Interferenza di liste di parole:** si studia mediante l'utilizzo di un test che valuta la memoria verbale, la ripetizione e il recupero di parole dopo interferenza. Al bambino vengono presentate due liste di parole e gli viene chiesto di ripetere ogni lista nell'ordine di presentazione. Poi il bambino deve rievocare le due liste nell'ordine di presentazione.
- **Memoria di disegni:** si utilizza un test che valuta la memoria visuo-spaziale per materiale visivo nuovo. Al bambino viene mostrata una griglia con 4-10 disegni per pagina per un intervallo di tempo definito. Il bambino sceglie i disegni da un set di carte e posiziona le carte sulla griglia nella stessa posizione che gli è stata mostrata precedentemente.
- **Memoria narrativa:** viene valutata in tre condizioni e cioè sulla base di una rievocazione libera, guidata e sulla base di condizioni di riconoscimento. Il bambino ascolta una storia e quindi gli viene chiesto di ripeterla. In seguito vengono poste al bambino delle domande per una rievocazione guidata di alcuni dettagli della storia che non siano stati rievocati spontaneamente.
- **Ripetizioni di frasi:** viene studiata mediante l'utilizzo di un test che valuta la capacità di ripetere frasi di crescente complessità e lunghezza. Al bambino viene letta una serie di frasi e gli viene chiesto di ripetere ogni frase immediatamente dopo che gli è stata presentata.

Funzioni sensorimotorie

- **Sequenza motorie manuali:** mediante questo test si valuta l'abilità di imitare una serie di sequenze motorie ritmiche del movimento usando una o entrambe le mani.

Percezione sociale

- **Riconoscimento di emozioni:** il test è costituito da quattro prove che valutano la capacità di riconoscere stati emozionali da foto di facce di bambini. In una prova, il bambino dichiara semplicemente se due facce, in due foto differenti, rappresentano facce con la stessa emozione. In una seconda prova, il bambino sceglie due foto con facce che esprimono la stessa emozione tra 3-4 foto. Nella terza prova, al bambino viene mostrata una pagina con cinque facce: il bambino deve scegliere tra quattro facce poste in basso quale rappresenta la stessa emozione della faccia posta in alto. Alla fine, al bambino è mostrata brevemente una faccia e, a memoria, deve scegliere due foto che rappresentano la stessa emozione della faccia mostrata precedentemente.

Elaborazione visuo-spaziale

- **Copia dei disegni:** questo test valuta la capacità di copiare figure geometriche bidimensionali. Il bambino copia delle figure disegnate nel protocollo di somministrazione.

[Digitare qui]

Valutazione psicometrica

La Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV) è lo strumento più utilizzato per la valutazione delle capacità cognitive nei bambini di età compresa tra i 6 e i 16 anni. Comprende 5 punteggi compositi: un QI totale che rappresenta le capacità cognitive complesse del bambino, e 4 punteggi aggiuntivi che sono l'indice di Comprensione verbale, l'Indice di Ragionamento percettivo, l'Indice di Memoria di lavoro, l'Indice di Velocità di elaborazione.

I risultati della valutazione vengono espressi in punti standard (media 100 e DS 15) e l'anomalia viene definita in un intervallo impostato a 1 DS al di sotto delle aspettative (<85 punti scalari).

4.6 Analisi statistica

- Calcolo della numerosità campionaria

Per verificare se esiste una differenza statisticamente significativa in termini di media delle differenze intra-paziente tra le valutazioni nei diversi time-points per ogni singolo test, considerando un effect-size atteso medio ($d=0,5$), rispetto all'ipotesi nulla di effect-size nullo, utilizzando un test T di Student (t-test) a 2 code per dati appaiati, posti un potere (1-beta) dell'80% ed un livello di significatività (alfa) del 5%, il campione da raggiungere è stato fissato a 34 pazienti. Al momento della stesura della presente tesi non è stato possibile raggiungere la numerosità campionaria dichiarata. Si prevede di concludere il reclutamento a dicembre 2024.

- Test statistici

Le variabili numeriche sono espresse come medie e DS o mediane e range interquartili (IQR), come più appropriato. Le variabili categoriche sono espresse come distribuzione di frequenza assoluta e relativa (%).

Per l'obiettivo primario, i punteggi scalari dei test neurocognitivi sono stati confrontati con i valori normativi di riferimento mediante l'utilizzo del one-sample t-test, previa verifica della normalità della distribuzione (o altrimenti con il test dei ranghi segnati Wilcoxon). In relazione alle variabili espresse in punteggi equivalenti, è stato effettuato il test binomiale per variabili categoriche (chi-quadro o test esatto di Fisher).

Le regressioni logistiche multinomiali sono state impostate secondo un modello fattoriale completo ad effetti principali.

Per ogni test è stato considerato statisticamente significativo un p-value <0.05.

[Digitare qui]

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando GraphPad Prism version 7.04 for Windows (GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com).

5 RISULTATI

5.1 Descrizione della popolazione

Sono stati inclusi nell'analisi 21 bambini con nuova diagnosi di tumore cerebrale (13 maschi, 62%) di età media 10.5 ± 3.8 anni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico con esito di resezione completa (12/21, 57%), parziale (7/21, 33%) o biopsia (2/21, 10%). Per quanto concerne le caratteristiche della neoplasia, in 9/21 (43%) si localizzava a livello cerebellare, in 7/21 (33%) sulla linea mediana, e in 5/21 (24%) in una delle aree corticali. In 8/21 (38%) bambini è stata riportata la persistenza dell'idrocefalo dopo l'intervento chirurgico. All'esame istologico si evidenziava un tumore di basso grado in 11/21 (52%) bambini e di alto in 10/21 (48%). La figura 2 mostra i sottotipi istologici specifici (Figura 2).

Tabella 2. Caratteristiche di base di una coorte di bambini in follow-up per neoplasia cerebrale.

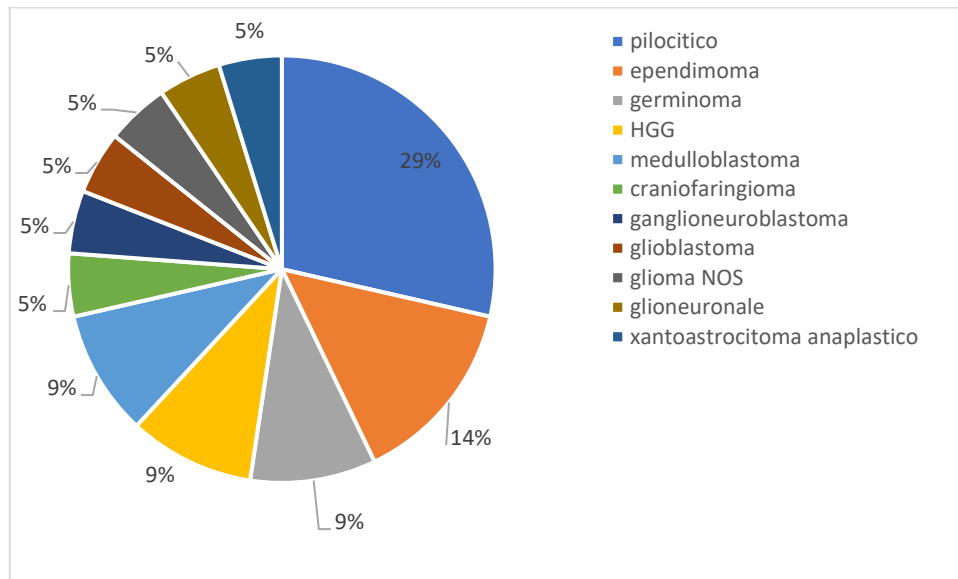
N° di pazienti	21 (13 maschi – 62%)
Età media alla diagnosi (anni)	10.5 ± 3.8
Resezione:	
- Completa	12 (57%)
- Parziale	7 (33%)
- Biopsia	2 (10%)
Localizzazione del tumore alla diagnosi:	
- Cerebellare	9 (43%)
- Linea mediana	7 (33%)
- Corticale	5 (24%)
Grado istologico (sec. WHO):	
- Basso (I e II)	11 (52%)
- Alto (III e IV)	10 (48%)
Trattamento:	
- Solo chirurgia	9 (43%)
- Chirurgia + RT/proton	2 (10%)
- Chirurgia + RT/proton + CT	10 (48%)
Complicanze post-intervento:	
- Persistenza di idrocefalo	8 (38%)
- Emorragia	2 (10%)

[Digitare qui]

- Sindrome fossa cranica posteriore	2 (10%)
- Deficit neurologici	2 (10%)
- Alterazioni ormonali	1 (5%)
- Alterazioni idro-elettrolitiche	1 (5%)

RT radioterapia, CT chemioterapia

Figura 2. Istotipi tumorali in una coorte di bambini in follow-up per neoplasia cerebrale.



HGG, high-grade glioma. NOS, not otherwise specified

5.2 Valutazione neurocognitiva pre/post chirurgica

Tutti i bambini sono stati sottoposti ad una valutazione pre-chirurgica entro 7 giorni dalla diagnosi e rivalutati entro i 10 giorni successivi all'intervento.

I risultati dei test basali espressi in punteggi scalari sono stati confrontati con la popolazione di riferimento mediante il one-sample *t*-test. L'analisi in nT0 ha evidenziato deficit in 9 items, ed in particolare nell'area del linguaggio (fluenza semantica $p=0.037$; fluenza fonologica $p=0.01$), della memoria (span diretto $p<0.001$; ripetizione frasi $p=0.02$), dell'attenzione (campanelle $p=0.02$), dell'elaborazione visuo-spaziale (copia disegni generale $p=0.004$; specifico $p<0.001$; motorio $p<0.001$) e della percezione sociale (teoria della mente $p=0.016$). La valutazione post-chirurgica (nT1) ha mostrato persistenza di deficit in 5 items, ovvero nelle aree del linguaggio (fluenza fonologica $p=0.02$), memoria (ripetizione frasi $p=0.04$) ed elaborazione visuo-spaziale (copia disegni generale $p=0.022$; specifico $p=0.027$; motorio $p=0.024$). I confronti diretti tra valutazione

[Digitare qui]

pre- e post-chirurgica non hanno evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa (risultati completi in Tabella 3).

Tabella 3. Valutazione neurocognitiva pre- e post-chirurgica in una popolazione di bambini con diagnosi di tumore cerebrale (N=21).

Area/test	Pre-chirurgia	p	Post-chirurgia	p	Pre vs post
Linguaggio					
- Comprensione istruzioni	8.5 (6.3-10.8)	NS	8.0 (6.3-12.5)	NS	NS
- Fluenza semantica	7.0 (6.8-10.0)	0.037*	9.0 (7.0-10.0)	NS	NS
- Fluenza fonologica	8.0 (5.8-9.3)	0.01*	7.0 (6.3-8.8)	0.02*	NS
Memoria					
- Span diretto	8.0 (7.0-9.0)	<0.001*	9.0 (8.0-11.0)	NS	NS
- Span inverso	8.0 (6.8-10.3)	NS	10.5 (7.0-11.0)	NS	NS
- Span spaziale	11 (7.0-12.0)	NS	10 (9.0-12.0)	NS	NS
- Ripetizione frasi	7.5 (5.8-9.0)	0.02*	8.0 (5.5-10.0)	0.04*	NS
Attenzione					
- Campanelle	7.0 (6.0-8.0)	0.02*	8.0 (5.0-11.0)	NS	NS
- Campanelle – rapidità	7.0 (5.0-12.5)	NS	11.0 (6.0-12.5)	NS	NS
Elaborazione visuo-spaziale – Copia disegni					
- Generale	6.5 (5.0-8.5)	0.004*	8.0 (5.5-9.5)	0.022*	NS
- Specifico	5.0 (3.0-7.0)	<0.001*	9.0 (4.0-10.0)	0.027*	NS
- Motorio	3.0 (2.0-6.5)	<0.001*	5.0 (1.0-10.5)	0.024*	NS
- Globale	8.0 (5.5-10.5)	NS	10.0 (9-11.0)	NS	NS
- Locale	7.0 (3.0-9.5)	NS	8.0 (6.5-10.5)	NS	NS
Percezione sociale – Theory of mind	7.0 (5.8-9.3)	0.016*	9.5 (9.0-10.8)	NS	NS
Prassia visuo-costruttiva					
- Rey copia	8.0 (3.3-12.8)	NS	11.0 (7.8-12.8)	NS	NS
- Rey differita	8.0 (5.0-11.0)	NS	9.5 (7.3-11.8)	NS	NS

Il confronto tra il numero di pazienti con punteggi equivalenti patologici o borderline nei test di memoria narrativa (2/15 vs 4/15, p=0.651), FAB (8/16 vs 5/14, p=0.484) e TMT (4/13 vs 5/10, p=0.417), eseguito mediante applicazione del test esatto di Fisher, non ha mostrato differenze statisticamente significative tra le valutazioni pre- e post-chirurgiche.

Sono stati, inoltre, eseguiti confronti tra pazienti con neoplasie ad alto (N=10) e basso (N=11) grado, sia nei risultati pre- che post-chirurgici. L'analisi ha documentato una differenza statisticamente significativa nell'area visuo-costruttiva in fase pre-chirurgica con punteggi migliori nel gruppo dei bambini con neoplasia di basso grado rispetto agli alti gradi (figura di Rey – copia 13 vs 3.5 p=0.011, differita 11 vs 5.0 p=0.012), non confermata nel post-intervento, e nella percezione sociale solo dopo la chirurgia (teoria della mente, 11.5 vs 9 p=0.022). I risultati per esteso sono riportati nella Tabella 4.

[Digitare qui]

È stata eseguita una regressione logistica multivariata sull'esito della valutazione neurocognitiva pre- (nT0) e post-intervento (nT1) per identificare eventuali fattori predittivi di danno. La variabile dipendente è stata definita come la presenza di un deficit cognitivo nelle aree esplorate. Per quanto riguarda i test nT0, non sono state dimostrate correlazioni con nessuna delle variabili esplorate (età, sesso, istologia, idrocefalo). L'analisi di nT1, invece, ha identificato la presenza di idrocefalo pre-chirurgico quale possibile fattore di rischio per performance cognitive al di sotto delle attese nel post-intervento (OR 8.1 - 95%CI 1.3-9.7, p=0.037), mentre l'età, il sesso, l'istologia, la sede (sottotentoriali vs sopratentoriali) e la radicalità dell'intervento non sembrano avere un impatto.

Tabella 4. Valutazione neurocognitiva pre- e post-chirurgica in una popolazione di bambini con diagnosi di tumore cerebrale: confronto tra tumori di alto e basso grado.

	Area/test	Alto grado	Basso grado	p
PRE	Linguaggio			
	- Comprensione istruzioni	10.0 (8.0-10.5)	7.0 (5.5-10)	NS
	- Fluenza semantica	9.5 (7-11.2)	7.0 (6-7.25)	NS
	- Fluenza fonologica	8.0 (6.7-9.5)	8.0 (4.7-9.2)	NS
	Memoria			
	- Span diretto	9.0 (8.0-9.0)	8.0 (7.0-8.2)	NS
	- Span inverso	8.5 (7.0-11.2)	8.0 (6.0-9.2)	NS
	- Span spaziale	12.0 (9.7-14.5)	9.0 (7.0-10.5)	NS
	- Ripetizione frasi	8.0 (6.5-8.7)	7.0 (5.5-8.5)	NS
	Attenzione			
	- Campanelle	7.0 (6.0-7.5)	7.0 (6.0-8.2)	NS
	- Campanelle – rapidità	6.0 (4.0-9.5)	7.0 (5.7-13.2)	NS
Elaborazione visuo-spaziale – Copia disegni				
- Generale	6.5 (5.2-7.2)	6.0 (5.0-9.2)	NS	
- Specifico	5.0 (4.2-5)	5.0 (3.0-9.0)	NS	
- Motorio	3.0 (1.5-5.2)	6.0 (3.0-7.0)	NS	
- Globale	7.0 (5.2-9.5)	10.0 (8.0-11.0)	NS	
- Locale	6.0 (5.0-7.7)	8.0 (1.0-11.0)	NS	
Percezione sociale – Theory of mind	7.0 (5.0-10)	7.0 (6.5-9.0)	NS	
Prassia visuo-costruttiva				
- Rey copia	3.5 (2.25-4.7)	13.0 (11.7-13.0)	0.011*	
- Rey differita	5.0 (3.5- 5.7)	11.0 (11.0-12.7)	0.012*	
POST	Linguaggio			
	- Comprensione istruzioni	8.0 (6.0-11.5)	8.0 (6.2-11.7)	NS
	- Fluenza semantica	9.0 (7.0-10.0)	8.0 (6.5-9.5)	NS
	- Fluenza fonologica	8.0 (6.5-9.5)	7.0 (6.5-7.5)	NS
	Memoria			
	- Span diretto	9.0 (8.7-11.0)	8.0 (7.0-8.0)	NS
	- Span inverso	11.0 (7.0-11.0)	9.0 (6.5-10.2)	NS
	- Span spaziale	10.0 (9.0-12.0)	10.0 (10.0-11.0)	NS
- Ripetizione frasi			NS	
Attenzione				
- Campanelle	8.5 (5.0-11.2)	8.0 (7.2-10.2)	NS	
- Campanelle – rapidità	11.0 (6.5-12.2)	10.0 (5.5-12.0)	NS	

[Digitare qui]

	Elaborazione visuo-spaziale – Copia disegni			
	- Generale	6.0 (4.5-8.5)	9.0 (7.7-10.0)	NS
	- Specifico	6.0 (4.0-9.5)	10.0 (8.0-10.0)	NS
	- Motorio	1.0 (1.0-7.5)	9.0 (5.5-11.0)	NS
	- Globale	9.0 (9.0-10.5)	11.0 (9.5-11.0)	NS
	- Locale	9.0 (7.0-10.5)	8.0 (5.5-9.2)	NS
	Percezione sociale – Theory of mind	9.0 (7.5-9.0)	11.5 (10.0-13.0)	0.022*
Prassia visuo-costruttiva				
	- Rey copia	7.0 (5.5-11.5)	12.0 (11.0-12.5)	NS
	- Rey differita	7.0 (6.0-9.0)	12.0 (10.0-14.0)	NS

5.3 Valutazione neurocognitiva – follow-up post-trattamento

Alla valutazione di follow-up 12-18 mesi (nT2) dopo la fine del trattamento sono stati esaminati 9/21 (43%) dei pazienti inizialmente arruolati, di cui 5/9 bambini con neoplasia di alto grado, pertanto sottoposti a RT e CT, e 4/9 di basso.

I punteggi dei test somministrati in nT2 espressi in punteggi scalari sono stati confrontati con i valori normali mediante il one-sample *t*-test. L'analisi ha rilevato una differenza statisticamente significativa, e quindi un riscontro di deficit in 5 items: nell'area del linguaggio (fluenza fonemica, $p=0.048$), nell'area della memoria (immediata $p=0.015$; narrativa spontanea $p=0.045$ e guidata $p=0.026$, ripetizione frasi $p=0.047$). I risultati completi sono illustrati nella tabella 5.

Tabella 5. Valutazione neurocognitiva di follow-up in una popolazione di bambini con diagnosi di tumore cerebrale: 12-18 mesi (N=9).

Area/test	Score	p
QI	93 (76-100.5)	0.015*
Funzioni esecutive:		
- Attenzione visiva	7.0 (6.0-13)	NS
- Attenzione uditiva	7.0 (2.0-10)	NS
- Set di risposta	9.0 (8.0-11)	NS
- Inibizione A – errori	8.0 (4.0-11)	NS
- Inibizione B – errori	6.0 (2.0-10)	NS
- Inibizione C – errori	10.0 (8.0-12)	NS
Linguaggio		
- Fluency semantica	9.0 (2.0-12)	NS
- Fluency fonemica	5.0 (4.5-8.0)	0.048*
- Comprensione di istruzioni	8.0 (5.0-12)	NS

[Digitare qui]

Memoria e apprendimento		
- Memoria disegni immediata	2.5 (1.7-6.5)	0.015*
- Memoria disegni differita	6.0 (1-11.2)	NS
- Memoria narrativa spontanea	6.5 (3.0-9.5)	0.045*
- Memoria narrativa guidata	6.5 (1.7-9.2)	0.026*
- Ripetizione frasi	6.0 (2.5-11)	0.047*
Funzioni sensori-motorie:		
- Sequenze motorie manuali	7.0 (6-10.2)	NS
Percezione sociale		
- Riconoscimento di emozioni	8.5 (4.7-9)	NS
Elaborazione visuo-spaziale – Copia disegni		
- Generale	6.0 (4.2-8.0)	NS
- Specifico	6.5 (4.7-7.5)	NS
- Motorio	7.5 (6.0-8.5)	NS
- Globale	4.0 (3.0-6.0)	0.038*
- Locale	8.0 (5.7-9.0)	NS
Puzzle geometrici	7.5 (5.5 -8.7)	NS

Sono stati confrontati i test eseguiti sia al nT0 che in nT2, con riscontro di significativa riduzione dei punteggi nel QI (mediane 100 vs 93, $p=0.05$), mentre le altre performance non sono risultate variare in maniera statisticamente significativa.

5.4 Valutazione neurocognitiva – traumi cranici

Nel gruppo dei TC, sono stati inclusi 23 bambini con storia di TC moderato-severo, di cui 15/23 (65%) maschi, di età media 11.2 ± 3.0 anni. La dinamica di trauma più frequente è stata classificata come “caduta da altezza elevata” (13/23; 56%), seguita da “scontro ad alta velocità” (8/23, 35%) e “urto/colpo” (2/23, 9%). Il GCS medio riportato al momento della prima valutazione, è risultato di 13 ± 3.3 , con un minimo di 8 punti. Almeno 5/23 pazienti (22%) sono stati ricoverati in terapia intensiva nei primi giorni dopo il trauma. Un unico paziente (1/23, 4%) ha necessitato di intervento chirurgico di drenaggio di emorragia intracranica.

Tabella 6. Caratteristiche di base di una coorte di bambini in follow-up per TC.

N° di pazienti	23 (15 maschi – 65%)
Età media alla diagnosi (anni)	11.2 ± 3.0
Dinamica del trauma	
- Altezza	13 (56%)
- Impatto ad elevata velocità	8 (35%)
- Urto/colpo	2 (9%)
GCS all'ingresso	13 ± 3.3
Complicanze:	6 (26%)
- Ricovero in TI	5 (22%)
- Intervento NCH	1 (4%)

I test neurocognitivi a tT0 sono stati somministrati a tutti i pazienti arruolati entro i primi 7-10 giorni dall'evento, compatibilmente con le condizioni cliniche e la ripresa neurologica post-traumatica. I risultati dei test basali espressi in punteggi scalari sono stati confrontati con i valori normali della popolazione di riferimento mediante il one-sample *t*-test. L'analisi in tT0 ha mostrato deficit in 9 items nelle seguenti aree: linguaggio (fluenza semantica $p=0.005$, fonemica $p<0.001$, comprensione istruzioni $p=0.034$), memoria narrativa ($p<0.001$) e MBT (span diretto $p<0.001$, inverso $p=0.039$ e spaziale $p=0.015$), elaborazione visuo-spaziale (copia disegni specifico $p=0.009$ e motorio $p=0.007$) (Tabella 7).

Tabella 7. Prima valutazione neurocognitiva in pazienti in follow-up per TC (N=23).

Area/test	Score	p
Linguaggio		

[Digitare qui]

- Fluenza semantica	8.0 (5.2-9)	0.005*
- Fluenza fonemica	6.0 (4.0-9.0)	<0.001
- Comprensione di istruzioni	8.0 (4.0-9.0)	0.034*
Memoria narrativa	6.0 (4.4-9.0)	<0.001*
Memoria		
- Span diretto	8.0 (7.0-9.0)	<0.001*
- Span inverso	9.0 (9.0-10.0)	0.039*
- Span spaziale	7.0 (5.0-11.0)	0.015*
Attenzione		
- Campanelle	9.0 (7.0-12.0)	NS
- Campanelle – rapidità	10.0 (6.5-10.5)	NS
Elaborazione visuo-spaziale – Copia disegni		
- Generale	9.0 (5.2-10.2)	NS
- Specifico	7.5 (6.5-8.2)	0.009*
- Motorio	7.5 (1.0-9.0)	0.007*
- Globale	7.5 (5.5-11.0)	NS
- Locale	8.5 (7.0-10.0)	NS

Tutti i pazienti arruolati hanno avviato come da protocollo di studio regolare follow-up neurocognitivo. Al momento dell'analisi dei dati, 18/23 (78%) bambini hanno completato il periodo di osservazione previsto dallo studio, ovvero 18 mesi (tT2). L'analisi mediante one-sample *t*-test ha confermato la persistenza di deficit in 3 items: nell'area del linguaggio (fluenza fonemica $p<0.001$), della memoria (memoria narrativa guidata $p=0.007$) e nell'elaborazione visuo-spaziale (copia disegni motorio $p=0.002$). Trattandosi, inoltre, di un'analisi più ampia, sono emersi rispetto alla popolazione di riferimento anche deficit nelle funzioni esecutive (inibizione A $p=0.006$, inibizione C $p<0.001$) e sensorimotorie (sequenza motoria manuale $p<0.001$) non indagate precedentemente (Tabella 8).

Tabella 8. Valutazione neurocognitiva in pazienti in follow-up per TC 18 mesi dopo l'evento (N=18).

Area/test	Score	p
Funzioni esecutive:		
- Attenzione visiva	10.0 (9.0-12.7)	NS
- Attenzione uditiva	10.5 (8.5-11.0)	NS
- Set di risposta	10.0 (4.0-11.5)	NS
- Inibizione A – errori	8.0 (7.2-9.0)	0.006*
- Inibizione B – errori	8.0 (5.0-10.0)	NS
- Inibizione C – errori	7.0 (5.0-8.0)	<0.001*
Linguaggio		
- Fluenza semantica	8.5 (6.2-11.0)	NS
- Fluenza fonemica	6.0 (5.0-7.2)	<0.001
- Comprensione di istruzioni	8.0 (7.0-9.7)	NS
Memoria e apprendimento		
- Memoria disegni immediata	8.0 (5.5-9.7)	NS

[Digitare qui]

- Memoria disegni differita	8.5 (7.1-10.0)	NS
- Memoria narrativa spontanea	8.0 (6.2-10.0)	NS
- Memoria narrativa guidata	8.0 (6.2-8.7)	0.007*
- Ripetizione frasi	8.0 (5.0-10.0)	NS
Funzioni sensori-motorie: - Sequenze motorie manuali	7.0 (4.0-8.0)	<0.001*
Percezione sociale - Riconoscimento di emozioni	8.0 (7.0-10.0)	NS
Elaborazione visuo-spaziale – Copia disegni		
- Generale	8.0 (6.5-9.5)	NS
- Specifico	8.0 (6.0-9.0)	NS
- Motorio	7.5 (3.2-6.2)	0.002*
- Globale	8.0 (6.2-10.0)	NS
- Locale	9.0 (8.0-10.7)	NS
- Puzzle geometrici	8.5 (7.0-11)	NS

Dai confronti temporali (tT0 vs tT2) intra-paziente (N=18) relativi alla stessa tipologia di test eseguiti (linguaggio ed elaborazione visuo-spaziale) non sono emerse variazioni significative.

5.5 Valutazione neurocognitiva – confronto tumori cerebrali e traumi cranici

Sono stati confrontati i risultati nei test cognitivi effettuati nel gruppo dei bambini con tumore cerebrale con il gruppo dei pazienti con TC (appaiati per età e sesso).

Per quanto riguarda le valutazioni in T0 (pre-chirurgica tumori cerebrali vs basale TC), non sono emerse differenze statisticamente significative, ad eccezione del TMT: nei pazienti con TC è stata rilevata con maggior frequenza una performance più scarsa rispetto ai bambini con neoplasia (12/18, 67% vs 2/10, 20%, p=0.046).

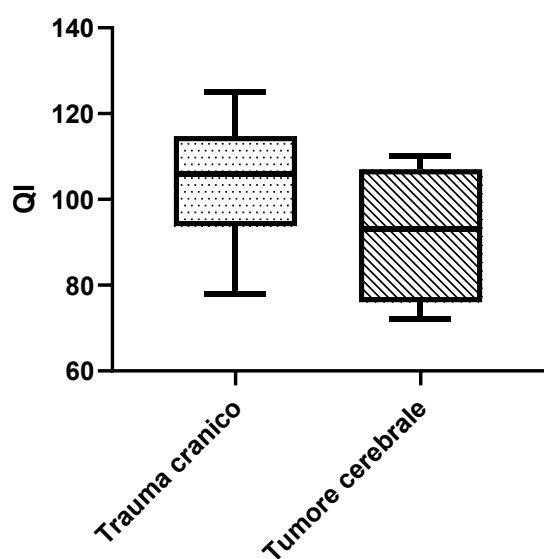


Figura 3. Valutazione QI a T1 in pazienti con tumore cerebrale e trauma cranico.

Dal confronto dei tempi di follow-up, non sono emerse differenze statisticamente significative, tranne per il QI: i pazienti con tumore cerebrale hanno in media punteggi inferiori rispetto alla popolazione di controllo dei TC (mediane 93 -76-105- vs 106 - 95-114; p=0.039) (Figura 3).

6 DISCUSSIONE

I bambini con diagnosi di tumore cerebrale sono considerati particolarmente a rischio di deficit neuropsicologici a causa della maggiore vulnerabilità del SNC in via di sviluppo e della possibile precoce interruzione dei processi di apprendimento. (62) (63) (64) (101)

Difficoltà di attenzione, nella velocità di elaborazione e nelle funzioni esecutive emergono a distanza di tempo dalla diagnosi della neoplasia. (102) (103) Bambini più piccoli e il ricorso ad un trattamento più intensivo sono fattori di rischio consolidati per la comparsa di problematiche neurocognitive a distanza, che possono associarsi a insuccessi scolastici e ridotta qualità della vita. (104) (105) (56)

Problematiche neurocognitive alla diagnosi

I risultati di questo studio prospettico mostrano la presenza di deficit cognitivi e neuropsicologici multipli sin dal momento della diagnosi e prima di ogni intervento terapeutico (inclusa la chirurgia). In particolare, risultano interessate l'area del linguaggio, della memoria, dell'attenzione (campanelle), dell'elaborazione visuo-spaziale (copia disegni) e della percezione sociale (teoria della mente).

Si tratta di una prospettiva innovativa, in quanto la maggior parte degli studi sulle performance neurocognitive dei pazienti con tumore cerebrale pubblicati in letteratura sono generalmente focalizzati sulla comparsa di deficit a distanza dai trattamenti, sebbene si stiano diffondendo le prime evidenze che possono anche essere antecedenti. In uno studio longitudinale e multicentrico su 139 bambini con nuova diagnosi di tumore cerebrale è stato evidenziato che il QI, la memoria di lavoro e il funzionamento adattivo sono significativamente inferiori alle attese già alla valutazione basale.(106) Inoltre, secondo quanto recentemente emerso dal registro tedesco dei gliomi di basso grado (low-grade glioma – LGG), tutti i sopravvissuti a un LGG pediatrico sono risultati a rischio di sperimentare un deterioramento cognitivo a lungo termine in vari domini, anche quelli trattati con la sola chirurgia (radicale o parziale), o addirittura non sottoposti a nessun trattamento.(107) Ciò avvalorava l'ipotesi che in questi bambini il danno cognitivo possa quindi essere precoce, instaurandosi prima dei trattamenti, pertanto andrebbero tutti adeguatamente screenati ed eventualmente avviati a programmi di riabilitazione specifici, indipendentemente dal tipo di tumore o dall'età di insorgenza.

Nella nostra popolazione, già alla valutazione pre-chirurgica, i pazienti con neoplasia ad alto grado hanno presentato performance inferiori alle attese nell'area visuo-costruttiva rispetto a quelli con neoplasia di basso grado (test della figura complessa di Rey). Il test della Figura di Rey-Osterrieth

[Digitare qui]

è un esempio di prassia visuo-costruttiva e di memoria spaziale che consiste in un compito di disegno di copia immediata e di rievocazione differita di una figura geometrica complessa bidimensionale.(99) Il declino del funzionamento neurocognitivo è ben documentato nei bambini trattati per neoplasia cerebrale, soprattutto negli istotipi ad alto grado di malignità.(4) Fraley et al. hanno recentemente condotto uno studio longitudinale, seguendo un gruppo di bambini con tumore cerebrale dalla diagnosi ai 2 anni di follow-up.(108) Si conferma che al tempo basale gli alti gradi presentano delle performance più scarse rispetto ai bassi gradi, e tale effetto viene conservato anche nell'analisi multivariata, rappresentando l'unico fattore pre-chirurgico determinante il funzionamento cognitivo,(108) probabilmente ascrivibile al maggior carattere infiltrante e alla capacità di coinvolgere le strutture sopratentoriali.

Impatto della chirurgia

La valutazione post-chirurgica eseguita entro i primi 7-10 giorni dall'intervento ha mostrato la persistenza di deficit nelle sole aree del linguaggio (fluenza fonologica), della memoria ed elaborazione visuo-spaziale, ed una relativa normalizzazione dei punteggi medi nei restanti domini, sebbene dal confronto diretto non siano emerse differenze statisticamente significative. Mentre nell'adulto il ruolo della chirurgia quale fattore che possa determinare una ripresa del quadro neurocognitivo è consolidato, nel bambino ciò appare meno chiaro.(109) Un miglioramento dopo la chirurgia di alcune funzioni cognitive come la comprensione verbale è stato recentemente descritto in uno studio prospettico che ha valutato nei 6 anni successivi un gruppo di bambini con LGG, con incrementi di circa 1.11 DS per anno.(110) In generale, la sostanziale stabilità delle performance nel tempo evidenzia che probabilmente nella maggior parte dei casi il danno cognitivo si instaura precocemente, e tende a persistere, ma non a peggiorare: è possibile che fenomeni di plasticità neuronale, tipici dell'età evolutiva, aiutino il SNC a compensare eventuali alterazioni. Alla luce di ciò, la valutazione pre-chirurgica diventa molto importante, soprattutto se condivisa con i neurochirurghi di riferimento, con lo scopo di aiutarli nella pianificazione di un intervento che tenga conto di tutte le variabili in gioco.

La regressione logistica multivariata ha identificato nella presenza di idrocefalo pre-chirurgico un possibile fattore di rischio per performance cognitive al di sotto delle attese (OR 8.1 - 95%CI 1.3-9.7, $p=0.037$), mentre l'età, il sesso, l'istologia, la sede e la radicalità dell'intervento non sembrano avere un impatto sull'esito della valutazione neurocognitiva post-intervento.

La presenza di idrocefalo come possibile co-fattore di rischio per deficit della memoria nei bambini con neoplasia è stato recentemente studiato.(111) (112) (113) Di per sé, l'idrocefalo può associarsi a deficit nello sviluppo di funzioni della memoria e del linguaggio anche nei bambini senza

[Digitare qui]

disabilità intellettiva e indipendentemente dall'eziologia sottostante.(114) Diversi studi hanno, inoltre, identificato una correlazione tra la presenza di tale problematica ed una peggiore qualità di vita, probabilmente a causa delle conseguenze psichiatriche e neuropsicologiche che può comportare la dilatazione ventricolare. (115) L'identificazione di fattori associati ad un'aumentata probabilità di sviluppare un idrocefalo persistente, ossia non responsivo alla resezione tumorale, potrebbe ottimizzarne il management terapeutico. Alcuni autori hanno sviluppato modelli predittivi di rischio, come il Canadian Preoperative Prediction Rule for Hydrocephalus (CPPRH), un sistema che prende in considerazione variabili quali l'età inferiore ai 2 anni, la presenza di papilledema, la severità dell'idrocefalo, la presenza di metastasi cerebrali e il tipo istologico.(116) In altri lavori sono, invece, state utilizzate variabili oggettive come le misure radiologiche della dilatazione ventricolare per la standardizzazione del rischio. (117) In generale, l'identificazione di gruppi a basso ed alto rischio di sviluppare un idrocefalo persistente consentirebbe di trattare in maniera diversificata ed adeguata i bambini affetti da tumore cerebrale, riservando a quelli maggiormente predisposti interventi quali la ventricolocisternotomia pre-resezione tumorale, l'applicazione di una derivazione ventricolare esterna in sede intraoperatoria, oppure l'inserimento precoce di uno shunt ventricolo-peritoneale e un monitoraggio post-operatorio più stretto, così da limitare le complicanze nel breve e lungo termine.

Follow-up neurocognitivo in pazienti con tumore cerebrale

Nella coorte di bambini analizzati, la valutazione neurocognitiva a 12-18 mesi di follow-up ha mostrato la persistenza di deficit nell'area del linguaggio (fluenza fonemica) e della memoria. Dai confronti diretti, è emersa, inoltre, una significativa riduzione dei punteggi nel QI rispetto al basale (100 vs 93, $p=0.05$).

Sono attualmente pochi i case-report segnalati focalizzati sulla valutazione dettagliata dell'area del linguaggio nei bambini con storia di tumore cerebrale.(102) (103) (104) Questi riportano perlopiù difficoltà nella comprensione uditiva, nell'espressione orale e nelle capacità di comunicazione cognitiva rispetto ai coetanei di pari età e sesso.(105) In uno studio recentemente pubblicato che ha coinvolto bambini con diagnosi di AP, i test sul linguaggio sono risultati nella norma, ad eccezione delle capacità di denominazione e di inferenza.(106)

La valutazione pre-operatoria della memoria ha evidenziato punteggi mediamente al di sotto delle attese nella nostra popolazione. La memoria richiede una modalità di codifica complessa, spesso in combinazione con altri domini neurocognitivi (ad es. attenzione e funzionamento esecutivo, linguaggio ed elaborazione visuospatiale).(107) Dati più recenti suggeriscono, tuttavia, che il declino dei punteggi della funzionalità mnemonica potrebbe in realtà riflettere l'acquisizione di abilità

[Digitare qui]

a un ritmo più lento rispetto al campione normativo della popolazione di riferimento.(118,119) A supporto di questa teoria, come detto anche in precedenza, vi sarebbe una sostanziale stabilità delle performance nel tempo, sia nel medio che lungo termine, o per meglio dire un “non”-peggioramento dei pazienti.(110)

Al contrario, le performance del QI si ridurrebbero nel tempo, probabilmente in dipendenza di altri fattori quali le terapie adiuvanti (RT soprattutto) o l’età inferiore al momento del trattamento, come ben noto dalla letteratura.(120) (121) (122) (123) (124) Nei lungo-sopravvissuti da tumori cerebrali infantili, in particolare MB, meno del 20% riesce a raggiungere un grado di istruzione superiore o una posizione lavorativa soddisfacente. (61) (125) (126) Si tratta, infatti, di pazienti che sviluppano oltretutto deficit anche nell’ambito delle competenze sociali e una maggiore tendenza all’isolamento rispetto ai coetanei, fratelli e sorelle o bambini trattati per altri tipi di neoplasie.(56)

Tuttavia, risultati di studi più recenti hanno mitigato questi concetti, suggerendo che la RT localizzata presenti globalmente outcome neurocognitivi e accademici a lungo termine più favorevoli di quanto si riteneva in passato.(127) Il danno maggiore sembrerebbe piuttosto essere correlato all’irradiazione craniospinale (indipendentemente dalla modalità) e alla dose erogata.(128)

Confronto con i traumi cranici

Il confronto tra diversi modelli fisiopatologici di danno cerebrale può aiutare a evidenziare le peculiarità che li caratterizzano, e a definire i meccanismi che vi sono alla base.(129)

Nel gruppo dei bambini con storia di TC sono stati evidenziati alla diagnosi deficit multipli nelle seguenti aree: linguaggio, memoria narrativa e a breve termine, elaborazione visuo-spaziale. Al follow-up dei 18 mesi è emersa la persistenza di deficit nell’area del linguaggio, della memoria narrativa e nell’elaborazione visuo-spaziale, mentre dai confronti intra-paziente relativi alla stessa tipologia di test eseguiti non sono emerse variazioni significative.

Deficit nell’area del linguaggio in bambini con TC sono frequentemente descritti in letteratura, (130) (131) e tendono ad essere persistenti e maggiormente evidenti in pazienti con traumi in età più precoce e di entità più severa.(132)

Similmente, la memoria rappresenta una dei domini più frequentemente colpiti nei bambini con TC, e le performance più scarse sono principalmente correlate alla gravità del trauma e alla complessità del compito.(133) (134) (135)

[Digitare qui]

Durante il follow-up, i pazienti del nostro studio sono stati sottoposti ad una valutazione più ampia, volta ad esplorare altri domini del funzionamento neuropsicologico. Sono, quindi, emersi anche deficit nelle funzioni esecutive e sensorimotorie. Va sottolineato che i deficit riguardano prevalentemente compiti che richiedono pianificazione, controllo inibitorio e flessibilità cognitiva (*higher order executive functions*), mentre non abbiamo riscontrato criticità in compiti che richiedono attenzione selettiva e sostenuta per tempi contenuti, ad esempio nel “test delle campanelle”. Si tratta di un aspetto abbastanza noto in letteratura,(136) (137) soprattutto in relazione all’attenzione sostenuta (ovvero la capacità di mantenere l’attenzione per periodi prolungati) e divisa (capacità di concentrare l’attenzione su diversi stimoli contemporaneamente).(138)

Il confronto intra-paziente nell’evoluzione temporale non ha dimostrato variazioni significative nei test ripetuti a distanza. Ciò significa che le alterazioni visibili poco dopo il TC si mantenevano nel tempo, piuttosto che evolvere.

Il confronto diretto tra le performance basali (pre-chirurgiche e peritraumatiche) di TC e tumori cerebrali ha mostrato differenze statisticamente significative soltanto nel Trail Making Test: nei pazienti con TC è stata rilevata con maggior frequenza una performance più scarsa rispetto ai bambini con neoplasia (67% vs 20%). Questo, come accennato in precedenza, probabilmente fa parte dell’aspetto di difficoltà che i pazienti con TC moderato-severo sperimentano nelle funzioni ad elevata complessità. I dati ottenuti sembrano, quindi, indicare una maggior vulnerabilità dei processi neuropsicologici che dipendono da network estesi rispetto a quelli che richiedono una elaborazione più locale. La differenza con il gruppo dei tumori cerebrali è che verosimilmente in questi pazienti il danno iniziale dipende essenzialmente dalla localizzazione primitiva, più che da processi diffusi (meccanismo, invece, tipico del TC, si pensi al danno assonale diffuso).(139)

Dal confronto dei tempi di follow-up, non sono emerse differenze statisticamente significative, tranne per il QI: i pazienti con tumore cerebrale hanno in media punteggi inferiori rispetto alla popolazione dei TC (mediane 93 vs 106, $p=0.039$). Questo dato supporta ulteriormente l’ipotesi che il declino cognitivo descritto nei pazienti pediatrici con neoplasia cerebrale è tempo-dipendente, oltre che strettamente correlato ai trattamenti effettuati.(101)

[Digitare qui]

7 LIMITI

La numerosità campionaria costituisce un sicuro limite nell'analisi fornita dal presente lavoro. Collateralmente, alcuni domini neuropsicologici e rivalutazioni temporali sono stati rappresentati da dati soltanto parziali. A causa del campione troppo piccolo, inoltre, non è stato possibile effettuare analisi secondarie per valutare in maniera più dettagliata l'impatto di alcune variabili, in particolare nel follow-up di malattia (istotipo, trattamenti, localizzazione del tumore). Inoltre, nell'arco dell'anno 2020-2021 il reclutamento ha subito un rallentamento significativo, dovuto ai periodi di lockdown imposti dalla contemporanea pandemia da SARS-CoV2. Questo ha avuto un ruolo determinante nel disegno dello studio, che in origine prevedeva la possibilità di avere anche un correlato neuroradiologico focalizzato all'analisi della sostanza bianca, e che fosse in contemporanea alla valutazione neuropsicologica. A causa dei periodi di sospensione dell'attività programmata del servizio di radiodiagnostica, sono state interrotte tutte le valutazioni a scopo di ricerca per consentire la sola prosecuzione dell'attività clinico-assistenziale essenziale.

Nel nostro piccolo campione, tutti i pazienti sono stati accuratamente valutati da una vasta gamma di test cognitivi, permettendoci di ottenere diverse misure su più domini cognitivi. La bassa incidenza annuale di tumore cerebrale rende difficile ottenere una popolazione più ampia in uno studio monocentrico, ma crediamo che l'aumento del numero di pazienti coinvolti potrebbe aiutarci a comprendere più profondamente la natura della lesione cerebrale in questo modello di malattia.

8 CONCLUSIONI

I pazienti pediatrici affetti da tumore cerebrale possono presentare fin dall'inizio deficit cognitivi e neuropsicologici multipli, anche antecedenti ai trattamenti.

La chirurgia potrebbe avere un ruolo favorevole su questi aspetti, poiché a seguito dell'intervento le performance dei pazienti dimostrano una minore compromissione rispetto alla valutazione basale, o quantomeno un mancato peggioramento dato che i confronti pre-post non sono significativi.

A distanza di tempo le dimensioni neuropsicologiche dove persistono le alterazioni riguardano l'area della memoria, quella linguistica e la flessibilità cognitiva, ma c'è comunque un miglioramento rispetto al quadro iniziale che potrebbe essere spiegato soprattutto in termini di plasticità neuronale, sebbene si tratti di un fenomeno non sempre uguale per le diverse funzioni.

Nei bambini con TC i risultati ottenuti evidenziano una maggior vulnerabilità dei processi neuropsicologici che dipendono da network estesi. La differenza con il gruppo dei tumori cerebrali è che verosimilmente in questi pazienti il danno iniziale dipende dalla localizzazione primitiva, più che da processi diffusi. Dal confronto dei tempi di follow-up, è emerso che i pazienti con tumore cerebrale hanno in media punteggi inferiori rispetto alla popolazione di controllo dei TC, a ulteriore riprova del fatto che il declino cognitivo descritto in questa popolazione è tempo-dipendente ed influenzato da variabili che si presentano nel tempo.

I modelli fisiopatologici del danno cerebrale in età pediatrica sono molto diversi tra loro, ma verosimilmente accomunati da possibili fenomeni compensatori. I processi riabilitativi dovrebbero, quindi, diventare parte integrante del follow-up di questi pazienti allo scopo di favorirne la ripresa sul piano cognitivo e di stimolare nuovi network. Le indagini neuroradiologiche mediante le tecniche più innovative potrebbero aiutare nella comprensione di questi meccanismi con l'obiettivo ultimo di creare percorsi di terapia sempre più *patient-tailored*.

BIBLIOGRAFIA

1. Peris-Bonet R, Martínez-García C, Lacour B, Petrovich S, Giner-Ripoll B, Navajas A, et al. Childhood central nervous system tumours--incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. settembre 2006;42(13):2064–80.
2. Kyu HH, Stein CE, Boschi Pinto C, Rakovac I, Weber MW, Dannemann Purnat T, et al. Causes of death among children aged 5-14 years in the WHO European Region: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Child Adolesc Health*. maggio 2018;2(5):321–37.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncol*. novembre 2017;19(Suppl 5):v1–88.
4. King AA, Seidel K, Di C, Leisenring WM, Perkins SM, Krull KR, et al. Long-term neurologic health and psychosocial function of adult survivors of childhood medulloblastoma/PNET: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Neuro-Oncol*. 01 2017;19(5):689–98.
5. Vijapura C, Saad Aldin E, Capizzano AA, Policeni B, Sato Y, Moritani T. Genetic Syndromes Associated with Central Nervous System Tumors. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. febbraio 2017;37(1):258–80.
6. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*. gennaio 2009;123(1):124–33.
7. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet Lond Engl*. 23 agosto 2008;372(9639):657–68.
8. Louis DN, von Deimling A. Hereditary tumor syndromes of the nervous system: overview and rare syndromes. *Brain Pathol Zurich Switz*. aprile 1995;5(2):145–51.
9. Pasqual E, Castaño-Vinyals G, Thierry-Chef I, Kojimahara N, Sim MR, Kundi M, et al. Exposure to Medical Radiation during Fetal Life, Childhood and Adolescence and Risk of Brain Tumor in Young Age: Results from The MOBI-Kids Case-Control Study. *Neuroepidemiology*. 20 marzo 2020;1–13.
10. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 1 ottobre 2008;100(19):1368–79.
11. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 18 aprile 2001;93(8):618–29.
12. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 21 luglio 2010;102(14):1083–95.
13. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 maggio 2009;27(14):2356–62.

14. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)*. agosto 2007;114(2):97–109.
15. Louis DN. The next step in brain tumor classification: «Let us now praise famous men»... or molecules? *Acta Neuropathol (Berl)*. dicembre 2012;124(6):761–2.
16. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):803–20.
17. International Agency for Research On Cancer. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. 5th Edition. Lyon (France); 2021. 584 p.
18. Tran S, Bielle F. WHO 2021 and beyond: new types, molecular markers and tools for brain tumor classification. *Curr Opin Oncol*. novembre 2022;34(6):670–5.
19. Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, Petersen CM, Liao P, Finlay JL, et al. Alex’s Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncol*. gennaio 2015;16 Suppl 10:x1–36.
20. Braunstein S, Raleigh D, Bindra R, Mueller S, Haas-Kogan D. Pediatric high-grade glioma: current molecular landscape and therapeutic approaches. *J Neurooncol*. settembre 2017;134(3):541–9.
21. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol*. marzo 2006;7(3):241–8.
22. Allen JC, Siffert J, Hukin J. Clinical manifestations of childhood ependymoma: a multitude of syndromes. *Pediatr Neurosurg*. gennaio 1998;28(1):49–55.
23. Kilday JP, Rahman R, Dyer S, Ridley L, Lowe J, Coyle B, et al. Pediatric ependymoma: biological perspectives. *Mol Cancer Res MCR*. giugno 2009;7(6):765–86.
24. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Medulloblastoma and Other Central Nervous System Embryonal Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [citato 2 giugno 2020]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65981/>
25. Zou H, Poore B, Broniscer A, Pollack IF, Hu B. Molecular Heterogeneity and Cellular Diversity: Implications for Precision Treatment in Medulloblastoma. *Cancers*. 10 marzo 2020;12(3).
26. Biswas A, Kashyap L, Kakkar A, Sarkar C, Julka PK. Atypical teratoid/rhabdoid tumors: challenges and search for solutions. *Cancer Manag Res*. 2016;8:115–25.
27. Echevarría ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *The Oncologist*. giugno 2008;13(6):690–9.
28. McCrea HJ, George E, Settler A, Schwartz TH, Greenfield JP. Pediatric Suprasellar Tumors. *J Child Neurol*. ottobre 2016;31(12):1367–76.
29. Dang M, Phillips PC. Pediatric Brain Tumors. *Contin Minneap Minn*. dicembre 2017;23(6, Neuro-oncology):1727–57.

30. Clark AJ, Cage TA, Aranda D, Parsa AT, Sun PP, Auguste KI, et al. A systematic review of the results of surgery and radiotherapy on tumor control for pediatric craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* febbraio 2013;29(2):231–8.
31. Müller HL. Childhood craniopharyngioma--current concepts in diagnosis, therapy and follow-up. *Nat Rev Endocrinol.* novembre 2010;6(11):609–18.
32. Hoffmann A, Boekhoff S, Gebhardt U, Sterkenburg AS, Daubenbüchel AMM, Eveslage M, et al. History before diagnosis in childhood craniopharyngioma: associations with initial presentation and long-term prognosis. *Eur J Endocrinol.* dicembre 2015;173(6):853–62.
33. Walter AW, Hilden JM. Brain tumors in children. *Curr Oncol Rep.* novembre 2004;6(6):438–44.
34. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* agosto 2007;8(8):685–95.
35. Neurologic Sequelae of Brain Tumors in Children - Nicole J. Ullrich, 2009 [Internet]. [citato 2 giugno 2020]. Disponibile su: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073809342491>
36. Stocco C, Pilotto C, Passone E, Nocerino A, Tosolini R, Pusiol A, et al. Presentation and symptom interval in children with central nervous system tumors. A single-center experience. *Childs Nerv Syst.* 1 dicembre 2017;33(12):2109–16.
37. Pollack IF, Jakacki RI. Childhood brain tumors: epidemiology, current management and future directions. *Nat Rev Neurol.* settembre 2011;7(9):495–506.
38. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child.* luglio 2010;95(7):534–9.
39. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 settembre 2006;24(25):4202–8.
40. Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, Sposto R, Burger PC, Yates AJ, et al. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery.* giugno 2011;68(6):1548–54; discussion 1554-1555.
41. Pollack IF, Agnihotri S, Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *J Neurosurg Pediatr.* 01 2019;23(3):261–73.
42. Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *The Neurologist.* novembre 2004;10(6):293–310.
43. Merchant TE, Hua CH, Shukla H, Ying X, Nill S, Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer.* luglio 2008;51(1):110–7.
44. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol.* marzo 2016;17(3):287–98.

45. Moxon-Emre I, Bouffet E, Taylor MD, Laperriere N, Scantlebury N, Law N, et al. Impact of craniospinal dose, boost volume, and neurologic complications on intellectual outcome in patients with medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 giugno 2014;32(17):1760–8.
46. Ris MD, Walsh K, Wallace D, Armstrong FD, Holmes E, Gajjar A, et al. Intellectual and academic outcome following two chemotherapy regimens and radiotherapy for average-risk medulloblastoma: COG A9961. *Pediatr Blood Cancer*. agosto 2013;60(8):1350–7.
47. Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, Janzen L, Okcu MF, Grosshans DR, et al. Superior Intellectual Outcomes After Proton Radiotherapy Compared With Photon Radiotherapy for Pediatric Medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 febbraio 2020;38(5):454–61.
48. Ullrich NJ. Neurologic Sequelae of Brain Tumors in Children: *J Child Neurol* [Internet]. 19 ottobre 2009 [citato 17 giugno 2020]; Disponibile su: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073809342491>
49. Jacola LM, Ashford JM, Reddick WE, Glass JO, Ogg RJ, Merchant TM, et al. The relationship between working memory and cerebral white matter volume in survivors of childhood brain tumors treated with conformal radiation therapy. *J Neurooncol*. agosto 2014;119(1):197–205.
50. Vossough A. Exploring Long-Term Neurologic Complications with Advanced Imaging in Pediatric Brain Tumor Survivors. *J Pediatr*. 1 giugno 2017;185:6–7.
51. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol*. gennaio 2002;249(1):9–17.
52. Schagen SB, Wefel JS. Chemotherapy-related changes in cognitive functioning. *EJC Suppl*. settembre 2013;11(2):225–32.
53. Hanzlik E, Woodrome SE, Abdel-Baki M, Geller TJ, Elbabaa SK. A systematic review of neuropsychological outcomes following posterior fossa tumor surgery in children. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. ottobre 2015;31(10):1869–75.
54. Rønning C, Sundet K, Due-Tønnessen B, Lundar T, Helseth E. Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatr Neurosurg*. febbraio 2005;41(1):15–21.
55. Vaquero E, Gómez CM, Quintero EA, González-Rosa JJ, Márquez J. Differential prefrontal-like deficit in children after cerebellar astrocytoma and medulloblastoma tumor. *Behav Brain Funct BBF*. 15 aprile 2008;4:18.
56. Schulte F. Social competence in pediatric brain tumor survivors: breadth versus depth. *Curr Opin Oncol*. luglio 2015;27(4):306–10.
57. Mulhern RK, White HA, Glass JO, Kun LE, Leigh L, Thompson SJ, et al. Attentional functioning and white matter integrity among survivors of malignant brain tumors of childhood. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. marzo 2004;10(2):180–9.
58. de Ruiten MA, van Mourik R, Schouten-van Meeteren AYN, Grootenhuis MA, Oosterlaan J. Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. maggio 2013;55(5):408–17.

[Digitare qui]

59. Rodgers SP, Trevino M, Zawaski JA, Gaber MW, Leasure JL. Neurogenesis, Exercise, and Cognitive Late Effects of Pediatric Radiotherapy. *Neural Plast* [Internet]. 2013 [citato 17 giugno 2020];2013. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3649702/>
60. Schatz J, Kramer JH, Ablin A, Matthay KK. Processing speed, working memory, and IQ: a developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology*. aprile 2000;14(2):189–200.
61. Frič R, Due-Tønnessen BJ, Lundar T, Egge A, Kronen Krossnes B, Due-Tønnessen P, et al. Long-term outcome of posterior fossa medulloblastoma in patients surviving more than 20 years following primary treatment in childhood. *Sci Rep* [Internet]. 10 giugno 2020 [citato 18 giugno 2020];10. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286882/>
62. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, et al. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 settembre 2003;21(17):3255–61.
63. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol*. luglio 2004;5(7):399–408.
64. Macedoni-Luksic M, Jereb B, Todorovski L. Long-term sequelae in children treated for brain tumors: impairments, disability, and handicap. *Pediatr Hematol Oncol*. marzo 2003;20(2):89–101.
65. Vinchon M, Baroncini M, Leblond P, Delestret I. Morbidity and tumor-related mortality among adult survivors of pediatric brain tumors: a review. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. maggio 2011;27(5):697–704.
66. Stensvold E, Stadskleiv K, Myklebust TÅ, Wesenberg F, Helseth E, Bechensteen AG, et al. Unmet rehabilitation needs in 86% of Norwegian paediatric embryonal brain tumour survivors. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 24 gennaio 2020;
67. Dewan MC, Mummareddy N, Wellons JC, Bonfield CM. Epidemiology of Global Pediatric Traumatic Brain Injury: Qualitative Review. *World Neurosurg*. 1 luglio 2016;91:497-509.e1.
68. World Health Organization, curatore. *Neurological disorders: public health challenges*. Geneva: World Health Organization; 2006. 218 p.
69. ARAKI T, YOKOTA H, MORITA A. Pediatric Traumatic Brain Injury: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. febbraio 2017;57(2):82–93.
70. Teng SS, Chong SL. Pediatric traumatic brain injury—a review of management strategies. *J Emerg Crit Care Med* [Internet]. 8 febbraio 2018 [citato 10 ottobre 2020];2(2). Disponibile su: <http://jeccm.amegroups.com/article/view/4094>
71. Kochanek PM, Tasker RC, Bell MJ, Adelson PD, Carney N, Vavilala MS, et al. Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury: 2019 Consensus and Guidelines-Based Algorithm for First and Second Tier Therapies. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2019;20(3):269–79.
72. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, Hoyle JD, Atabaki SM, Holubkov R, et al. Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 3 ottobre 2009;374(9696):1160–70.

[Digitare qui]

73. Babikian T, Asarnow R. Neurocognitive outcomes and recovery after pediatric TBI: meta-analytic review of the literature. *Neuropsychology*. maggio 2009;23(3):283–96.
74. Babikian T, Asarnow R. Neurocognitive Outcomes and Recovery After Pediatric TBI: Meta-Analytic Review of the Literature. *Neuropsychology*. maggio 2009;23(3):283–96.
75. Holmes JF, Palchak MJ, MacFarlane T, Kuppermann N. Performance of the pediatric glasgow coma scale in children with blunt head trauma. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. settembre 2005;12(9):814–9.
76. Kuppermann N. Pediatric head trauma: the evidence regarding indications for emergent neuroimaging. *Pediatr Radiol*. novembre 2008;38 Suppl 4:S670-674.
77. Selmin et al. - Approccio in Pronto Soccorso al bambino con Trauma.pdf [Internet]. [citato 20 febbraio 2020]. Disponibile su: http://www.simeup.com/doc/SIMEUP_Anno_9_n_2_ottobre_2015_con_manuale.pdf
78. The management of minor closed head injury in children. Committee on Quality Improvement, American Academy of Pediatrics. Commission on Clinical Policies and Research, American Academy of Family Physicians. *Pediatrics*. dicembre 1999;104(6):1407–15.
79. Hennelly KE, Mannix R, Nigrovic LE, Lee LK, Thompson KM, Monuteaux MC, et al. Pediatric traumatic brain injury and radiation risks: a clinical decision analysis. *J Pediatr*. febbraio 2013;162(2):392–7.
80. Bressan S, Romanato S, Mion T, Zanconato S, Da Dalt L. Implementation of adapted PECARN decision rule for children with minor head injury in the pediatric emergency department. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. luglio 2012;19(7):801–7.
81. Amaranath JE, Ramanan M, Reagh J, Saekang E, Prasad N, Chaseling R, et al. Epidemiology of traumatic head injury from a major paediatric trauma centre in New South Wales, Australia. *ANZ J Surg*. giugno 2014;84(6):424–8.
82. Max JE, Lansing AE, Koele SL, Castillo CS, Bokura H, Schachar R, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents following traumatic brain injury. *Dev Neuropsychol*. 2004;25(1–2):159–77.
83. Bijur PE, Haslum M, Golding J. Cognitive and behavioral sequelae of mild head injury in children. *Pediatrics*. settembre 1990;86(3):337–44.
84. Anderst JD. Assessment of factors resulting in abuse evaluations in young children with minor head trauma. *Child Abuse Negl*. marzo 2008;32(3):405–13.
85. Niedzwecki CM, Marwitz JH, Ketchum JM, Cifu DX, Dillard CM, Monasterio EA. Traumatic brain injury: a comparison of inpatient functional outcomes between children and adults. *J Head Trauma Rehabil*. agosto 2008;23(4):209–19.
86. Taylor HG. Research on outcomes of pediatric traumatic brain injury: current advances and future directions. *Dev Neuropsychol*. 2004;25(1–2):199–225.
87. Sookplung P, Vavilala MS. What is new in pediatric traumatic brain injury? *Curr Opin Anaesthesiol*. ottobre 2009;22(5):572–8.

[Digitare qui]

88. Visual Diagnosis and Care of the Patient with Special Needs [Internet]. [citato 13 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/ovid/visual-diagnosis-and-care-of-the-patient-with-special-needs-10732>
89. Bigler ED. Neuropsychology and clinical neuroscience of persistent post-concussive syndrome. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. gennaio 2008;14(1):1–22.
90. Trenchard SO, Rust S, Bunton P. A systematic review of psychosocial outcomes within 2 years of paediatric traumatic brain injury in a school-aged population. *Brain Inj*. 2013;27(11):1217–37.
91. Araujo GC, Antonini TN, Anderson V, Vannatta KA, Salley CG, Bigler ED, et al. Profiles of Executive Function Across Children with Distinct Brain Disorders: Traumatic Brain Injury, Stroke, and Brain Tumor. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. agosto 2017;23(7):529–38.
92. Pagnozzi AM, Pannek K, Fripp J, Fiori S, Boyd RN, Rose S. Predicting motor and cognitive outcomes from MRIs of brain structure in children with acquired brain injury: A pilot study. *Pediatr Neonatol*. 14 novembre 2022;S1875-9572(22)00253-4.
93. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, Hoyle JD, Atabaki SM, Holubkov R, et al. Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 3 ottobre 2009;374(9696):1160–70.
94. Marini, A, Marotta, L, Bulgheroni, S, Fabbro, F. Batteria per la Valutazione del Linguaggio. Giunti OS; 2015.
95. Scarpa P, Piazzini A, Pesenti G, Brovedani P, Toraldo A, Turner K, et al. Italian neuropsychological instruments to assess memory, attention and frontal functions for developmental age. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. dicembre 2006;27(6):381–96.
96. Gugliotta, M, Bisiacchi, PS, Cendron, M, Tressoldi, P, Vio, C. BVN 12-18 Batteria di valutazione neuropsicologica per l'adolescenza. Erickson; 2009.
97. Biancardi A, Stoppa E. Il test delle Campanelle modificato: una proposta per lo studio dell'attenzione in età evolutiva. [The Bells Test revised: A proposal for the study of attention in childhood.]. *Psichiatria Dell'infanzia E Dell'adolescenza*. 1997;64(1):73–84.
98. Korkman, M, Kirk, U, Kemp, S. NEPSY-II: A Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment; 2007.
99. Osterrieth PA. Le Test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire... Neuchâtel: Delachaux & Niestlé; 1944. 1 p.
100. Urgesi, C, Campanella, F, Fabbro, F. NEPSY II: Contributo Alla Taratura Italiana. Italian version. Firenze: Giunti OS; 2011.
101. de Ruiter MA, van Mourik R, Schouten-van Meeteren AYN, Grootenhuis MA, Oosterlaan J. Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. maggio 2013;55(5):408–17.
102. Butler RW, Mulhern RK. Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *J Pediatr Psychol*. febbraio 2005;30(1):65–78.

103. Burgess L, Pulsifer MB, Grieco JA, Weinstein ER, Gallotto S, Weyman E, et al. Estimated IQ Systematically Underestimates Neurocognitive Sequelae in Irradiated Pediatric Brain Tumor Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 luglio 2018;101(3):541–9.
104. Reddick WE, Taghipour DJ, Glass JO, Ashford J, Xiong X, Wu S, et al. Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer.* giugno 2014;61(6):1074–9.
105. Ghaderi S, Engeland A, Gunnes MW, Moster D, Ruud E, Syse A, et al. Educational attainment among long-term survivors of cancer in childhood and adolescence: a Norwegian population-based cohort study. *J Cancer Surviv Res Pract.* febbraio 2016;10(1):87–95.
106. Ali JS, Ashford JM, Swain MA, Harder LL, Carlson-Green BL, Miller JM, et al. Predictors of Cognitive Performance Among Infants Treated for Brain Tumors: Findings From a Multisite, Prospective, Longitudinal Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 luglio 2021;39(21):2350–8.
107. Traunwieser T, Kandels D, Pauls F, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Bison B, et al. Long-term cognitive deficits in pediatric low-grade glioma (LGG) survivors reflect pretreatment conditions-report from the German LGG studies. *Neuro-Oncol Adv.* dicembre 2020;2(1):vdaa094.
108. Fraley CE, Thigpen JC, Pearson MM, Kuttesch JF, Desjardins L, Hoskinson KR, et al. Predictors of cognitive function in pediatric brain tumor patients: Pre-surgery through 24-month follow-up. *Appl Neuropsychol Child.* dicembre 2021;10(4):340–7.
109. Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Lopes M, et al. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* luglio 2003;74(7):901–7.
110. Heitzer AM, Raghobar K, Ris MD, Minard CG, Gragert MN, Stancel HH, et al. Neuropsychological functioning following surgery for pediatric low-grade glioma: a prospective longitudinal study. *J Neurosurg Pediatr.* 6 dicembre 2019;1–9.
111. Davis EE, Pitchford NJ, Jaspán T, McArthur DC, Walker DA. Effects of Hydrocephalus After Cerebellar Tumor: A Case-By-Case Approach. *Pediatr Neurol.* 1 marzo 2011;44(3):193–201.
112. Docking K, Munro N, Marshall T, Togher L. Narrative skills of children treated for brain tumours: The impact of tumour and treatment related variables on microstructure and macrostructure. *Brain Inj.* 2016;30(8):1005–18.
113. Cámara S, Fournier MC, Cordero P, Melero J, Robles F, Estes B, et al. Neuropsychological Profile in Children with Posterior Fossa Tumors with or Without Postoperative Cerebellar Mutism Syndrome (CMS). *Cerebellum Lond Engl.* febbraio 2020;19(1):78–88.
114. Lindquist B, Persson EK, Uvebrant P, Carlsson G. Learning, memory and executive functions in children with hydrocephalus. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. maggio 2008;97(5):596–601.
115. Bell H, Ownsworth T, Lloyd O, Sheeran N, Chambers S. A systematic review of factors related to children's quality of life and mental health after brain tumor. *Psychooncology.* ottobre 2018;27(10):2317–26.
116. Riva-Cambrin J, Detsky AS, Lamberti-Pasculli M, Sargent MA, Armstrong D, Moineddin R, et al. Predicting postresection hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors. *J Neurosurg Pediatr.* maggio 2009;3(5):378–85.

[Digitare qui]

117. Pilotto C, Liguoro I, Scaravetti S, Passone E, D'Agostini S, Tuniz F, et al. Risk Factors of Persistent Hydrocephalus in Children with Brain Tumor: A Retrospective Analysis. *Pediatr Neurosurg.* 2021;56(3):205–12.
118. Davis EE, Pitchford NJ, Jaspan T, McArthur D, Walker D. Dissociation of Cognitive and Motor Ability Across Childhood Following Early Cerebellar Tumour Injury: A Longitudinal Investigation.
119. Davis EE, Pitchford NJ, Jaspan T, McArthur D, Walker D. Development of cognitive and motor function following cerebellar tumour injury sustained in early childhood. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* agosto 2010;46(7):919–32.
120. King AA, Seidel K, Di C, Leisenring WM, Perkins SM, Krull KR, et al. Long-term neurologic health and psychosocial function of adult survivors of childhood medulloblastoma/PNET: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Neuro-Oncol.* 1 maggio 2017;19(5):689–98.
121. Remes TM, Hovén E, Ritari N, Pohjasniemi H, Puosi R, Arikoski PM, et al. Neurocognitive impairment, employment, and social status in radiotherapy-treated adult survivors of childhood brain tumors. *Neuro-Oncol Pract.* giugno 2021;8(3):266–77.
122. Wagner AP, Carroll C, White SR, Watson P, Spoudeas HA, Hawkins MM, et al. Long-term cognitive outcome in adult survivors of an early childhood posterior fossa brain tumour. *Int J Clin Oncol.* ottobre 2020;25(10):1763–73.
123. Levitch CF, Holland AA, Bledsoe J, Kim SY, Barnett M, Ramjan S, et al. Comparison of neuropsychological functioning in pediatric posterior fossa tumor survivors: Medulloblastoma, low-grade astrocytoma, and healthy controls. *Pediatr Blood Cancer.* febbraio 2022;69(2):e29491.
124. Brinkman TM, Krasin MJ, Liu W, Armstrong GT, Ojha RP, Sadighi ZS, et al. Long-Term Neurocognitive Functioning and Social Attainment in Adult Survivors of Pediatric CNS Tumors: Results From the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 aprile 2016;34(12):1358–67.
125. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, et al. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 settembre 2003;21(17):3255–61.
126. Macedoni-Luksic M, Jereb B, Todorovski L. Long-term sequelae in children treated for brain tumors: impairments, disability, and handicap. *Pediatr Hematol Oncol.* marzo 2003;20(2):89–101.
127. Child AE, Warren EA, Grosshans DR, Paulino AC, Okcu MF, Ris MD, et al. Long-term cognitive and academic outcomes among pediatric brain tumor survivors treated with proton versus photon radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* settembre 2021;68(9):e29125.
128. Karlson CW, Sarver DE, Raiker JS, Espil FM, Cox AD, Elkin TD, et al. The contribution of neurocognitive functions to academic and psychological outcomes in pediatric cancer: A latent profile analysis. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc.* ottobre 2020;26(7):881–99.
129. Cox E, Tseng J, Bells S, Dockstader C, Laughlin S, Bouffet E, et al. Neural and cognitive function in a pediatric brain injury model: The impact of task complexity. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* ottobre 2022;155:307–21.
130. Cermak C, Scratch S, Kakonge L, Beal D. The Effect of Childhood Traumatic Brain Injury on Verbal Fluency Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 1 marzo 2021;31:1–13.

[Digitare qui]

131. Moran C, Gillon G. Inference comprehension of adolescents with traumatic brain injury: a working memory hypothesis. *Brain Inj.* settembre 2005;19(10):743–51.
132. Gorman S, Barnes MA, Swank PR, Prasad M, Ewing-Cobbs L. The Effects of Pediatric Traumatic Brain Injury on Verbal and Visual-Spatial Working Memory. *J Int Neuropsychol Soc.* gennaio 2012;18(1):29–38.
133. Catroppa C, Anderson V. Recovery in memory function in the first year following TBI in children. *Brain Inj.* 2002;16:369–84.
134. Gorman S, Barnes MA, Swank PR, Ewing-Cobbs L. Recovery of Working Memory Following Pediatric Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Analysis. *Dev Neuropsychol.* 3 aprile 2017;42(3):127–45.
135. Phillips NL, Parry L, Mandalis A, Lah S. Working memory outcomes following traumatic brain injury in children: A systematic review with meta-analysis. *Child Neuropsychol.* 2017;23:26–66.
136. Ewing-Cobbs L, Prasad MR, Landry SH, Kramer L, DeLeon R. Executive functions following traumatic brain injury in young children: a preliminary analysis. *Dev Neuropsychol.* 2004;26(1):487–512.
137. Lambregts SAM, Smetsers JEM, Verhoeven IMAJ, Kloet AJ de, Port IGL van de, Ribbers GM, et al. Cognitive function and participation in children and youth with mild traumatic brain injury two years after injury. *Brain Inj.* 28 gennaio 2018;32(2):230–41.
138. Ginstfeldt T, Emanuelson I. An overview of attention deficits after paediatric traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2010;24:1123–34.
139. Povlishock JT, Katz DI. Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* febbraio 2005;20(1):76–94.