

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**



**XXXIII CICLO DI DOTTORATO IN SCIENZE PEDIATRICHE
CURRICULUM ENDOCRINOLOGIA E DIABETOLOGIA**

TESI DI DOTTORATO

**MINERALIZZAZIONE OSSEA
E COMPOSIZIONE CORPOREA
A 2, 5 E 7 ANNI DALLO STOP TERAPEUTICO
IN SOGGETTI CON PREGRESSO TUMORE
CEREBRALE IN ETA' PEDIATRICA**

Tutor

Chiar.mo Prof. Mohamad Maghnie
Chiar.ma Prof.ssa Natascia di Iorgi

Candidata

Dott.ssa Annalisa Gallizia

INDICE

	Pagina
1. TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE IN PEDIATRIA	3
1.1. Epidemiologia	3
1.2. Classificazione	3
1.3. Presentazione clinica e diagnosi	4
1.4. Trattamento	5
1.4.1. Chirurgia	5
1.4.2. Radioterapia	5
1.4.3. Chemioterapia	6
1.4.4. Corticosteroidi	6
2. COMPLICANZE ENDOCRINE SECONDARIE A TUMORE CEREBRALE IN ETA' PEDIATRICA	7
2.1. Deficit di ormone della crescita	7
2.2. Ipotiroidismo	8
2.2.1. Ipotiroidismo centrale	8
2.2.2. Ipotiroidismo primario	8
2.3. Alterazioni dell'asse gonadico	9
2.3.1. Deficit di gonadotropine	9
2.3.2. Danno gonadotossico primario	9
2.3.3. Pubertà precoce centrale	9
2.4. Deficit di ACTH	10
2.5. Diabete insipido centrale	10
3. OBESITA' IPOTALAMICA E CONSEGUENZE METABOLICHE	11
4. VALUTAZIONE DENSITOMETRICA IN ETA' PEDIATRICA	12
5. STATO DI SALUTE OSSEA NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON TUMORE CEREBRALE	14
5.1. Meccanismi fisiopatologici di ridotta densità minerale ossea in CBCS	16
5.1.1. Agenti chemioterapici	16
5.2.2. Radioterapia ed endocrinopatie correlate	17

5.2.3. Fattori di rischio addizionali	18
5.2. Mineralizzazione ossea e composizione corporea	19
5.3. Mineralizzazione ossea e fratture	19
5.4. Screening e follow up	19
6. STUDIO	21
6.1. Razionale	22
6.2. Obiettivi	22
6.3. Materiali e metodi	23
6.3.1. Disegno dello studio	23
6.3.2. Popolazione	23
6.3.3. Metodi	23
6.3.4. Analisi statistiche	25
6.4. Risultati	26
6.4.1. Generalità	26
6.4.2. Trattamenti terapeutici	27
6.5. Risultati studio trasversale	28
6.5.1. Caratteristiche generali	28
6.5.2. Trattamenti terapeutici	29
6.5.3. Endocrinopatie associate	30
6.5.4. Dati antropometrici	32
6.5.5. Mineralizzazione ossea	36
6.5.6. Composizione corporea	44
6.5.7. Correlazioni	48
6.5.8. Analisi di regressione	50
6.6. Risultati studio longitudinale	51
6.7. Discussione	57
6.8. Conclusioni	64
BIBLIOGRAFIA	65

1. TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE IN PEDIATRIA

1.1. Epidemiologia

I tumori cerebrali primitivi del sistema nervoso centrale (SNC) rappresentano il secondo tipo più frequente di neoplasia in età pediatrica e sono i più comuni tra i tumori solidi^[1]. Costituiscono inoltre la prima causa di morte per tumore in questa fascia di età e l'incidenza è di 2,4 nuovi casi per 100.000 bambini/anno con circa 2200 nuovi casi/anno in pazienti di età inferiore a 20 anni negli USA e circa 350-400 nuovi casi/anno in Italia. L'età alla diagnosi è variabile con un picco tra i 4 e gli 8 anni e una lieve prevalenza nel sesso maschile^[2].

Questo gruppo di tumori è seconda causa di morte tra le neoplasie dell'infanzia in Europa e in America settentrionale^[3]; nonostante ciò, grazie ai risultati ottenuti nell'ambito dei trattamenti di tutte le malattie oncologiche, incluse quelle del sistema nervoso centrale, la sopravvivenza "overall" a 5 anni raggiunge oggi l'80%^[4,5].

1.2. Classificazione

La classificazione delle neoplasie cerebrali pediatriche si basa sulle caratteristiche istologiche secondo il sistema della World Health Organization (WHO) che divide le neoplasie in benigne e maligne; accanto a questo parametro dobbiamo considerare anche la localizzazione della neoplasia, secondo cui i tumori sono suddivisi in infratentoriali, supratentoriali, parasellari e sellari.

Nel 2016^[6] è stata pubblicata una revisione della classificazione dei tumori del SNC da parte della WHO che sostituisce quella precedente del 2007^[7], alla quale la maggior parte dei Neuropatologi fa oggi riferimento. Rispetto alla precedente classificazione, nella versione del 2016 vengono combinate le caratteristiche istopatologiche e quelle molecolari all'interno della diagnosi^[8]. Le principali entità diagnostiche (vedi **Figura 1**) risultano essere i tumori astrocitici (o astrocitomi), i tumori embrionali, i tumori ependimali, i tumori della regione sellare, i tumori germinali, i tumori dei plessi corioidei e i tumori delle meningi. Le categorie più frequenti sono astrocitoma (38-50%), PNET (tumori neuroectodermici primitivi), che includono medulloblastoma (16-25%) e glioma (4-16%), e infine ependimoma (8-14%).

WHO grades of select CNS tumours			
Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours			
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III	Papillary glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV	Rosette-forming glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-mutant	IV	Central neurocytoma	II
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	IV	Extraventricular neurocytoma	II
Oligodendrogloma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II	Cerebellar liponeurocytoma	II
Anaplastic oligodendrogloma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III		
Other astrocytic tumours		Tumours of the pineal region	
Pilocytic astrocytoma	I	Pineocytoma	I
Subependymal giant cell astrocytoma	I	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	II or III
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	Pineoblastoma	IV
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III	Papillary tumour of the pineal region	II or III
Ependymal tumours		Embryonal tumours	
Subependymoma	I	Medulloblastoma (all subtypes)	IV
Myxopapillary ependymoma	I	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	IV
Ependymoma	II	Medulloepithelioma	IV
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II or III	CNS embryonal tumour, NOS	IV
Anaplastic ependymoma	III	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	IV
Other gliomas		CNS embryonal tumour with rhabdoid features	
Angiocentric glioma	I	Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Chordoid glioma of third ventricle	II	Schwannoma	I
Choroid plexus tumours		Neurofibroma	I
Choroid plexus papilloma	I	Perineurioma	I
Atypical choroid plexus papilloma	II	Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)	II, III or IV
Choroid plexus carcinoma	III	Meningiomas	
Neuronal and mixed neuronal-glia tumours		Meningioma	I
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	I	Atypical meningioma	II
Gangliocytoma	I	Anaplastic (malignant) meningioma	III
Ganglioglioma	I	Mesenchymal, non-meningothelial tumours	
Anaplastic ganglioglioma	III	Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma	I, II or III
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I	Haemangioblastoma	I
		Tumours of the sellar region	
		Craniopharyngioma	I
		Granular cell tumour	I
		Pituicytoma	I
		Spindle cell oncocyoma	I

Figura 1. Classificazione e grading dei tumori cerebrali pediatrici secondo la WHO 2016^[6]

1.3. Presentazione clinica e diagnosi

La presentazione clinica dei pazienti con tumori cerebrali pediatrici dipende dalla sede del tumore, dalla classificazione/grading e dall'età del bambino.

I tumori che si presentano nel primo anno di vita possono essere più insidiosi a causa delle caratteristiche cliniche non specifiche con cui si manifestano, come macrocrania, tensione della fontanella anteriore oltre a vomito, irritabilità, letargia, macrocefalia e ritardo/arresto dello sviluppo neuromotorio^[9]. Nei bambini al di sopra di 1 anno spesso coesistono sintomi dovuti all'ipertensione endocranica (vomito mattutino, cefalea ingravescente) e sintomi legati all'effetto massa della neoplasia.

I tumori sovratentoriali esordiscono, spesso, con sintomi comiziali (20-50% dei casi), cefalea intensa, alterazioni motorie e sensitive, calo del rendimento scolastico, alterazioni della personalità e astenia. I tumori della regione del chiasma ottico causano deficit visivi (ridotta acuità visiva, deficit campimetrici, nistagmo) mentre le neoplasie della regione sovrassellare presentano deficit neuroendocrini singoli o multipli quali diabete insipido, pubertà precoce o ritardata, deficit di ormone della crescita o velocità di crescita francamente patologica, ipotiroidismo e obesità centrale. I tumori infratentoriali, del tronco e del cervelletto possono manifestarsi con disturbi

dell'equilibrio, andatura a base allargata, dismetria, deficit dei nervi cranici e torcicollo. I tumori midollari possono esordire con disturbi sensitivo-motori agli arti inferiori, disturbi sfinteriali e dolore al rachide^[10].

Per quanto riguarda la diagnosi dei tumori cerebrali pediatrici, la risonanza magnetica cerebrale e midollare con o senza gadolinio è l'esame gold standard, non solo per la diagnosi, ma anche per la stadiazione e il follow-up post-operatorio. La tomografia computerizzata risulta fondamentale in emergenza o qualora il tumore esordisse con un quadro di ipertensione endocranica tale da dover preferire un esame più rapido rispetto alla risonanza magnetica.

L'esame citologico del liquor è fondamentale per evidenziare la presenza di cellule indicative di disseminazione leptomeningea tipica dei tumori primitivi neuroectodermici, dei tumori a cellule germinali e di quelli della regione pineale, mentre per i soggetti con tumori interessanti le vie ottiche, si deve procedere ad una consulenza oftalmologica, al fine di documentare l'impatto della malattia sull'oculomozione, sull'acuità visiva e sul campo visivo^[11].

1.4. Trattamento

1.4.1. Chirurgia. Pressoché tutti i tumori cerebrali pediatrici sono trattati inizialmente con la chirurgia, nonostante la sola guarigione chirurgica sia di solito limitata ai tumori astrocitici di basso grado.

Gli obiettivi principali della resezione neurochirurgica sono la resezione massimale della neoplasia (con la conservazione delle funzioni neurologiche e la diminuzione dei sintomi correlati) e la diagnosi istologica, dal momento che l'accurata classificazione istologica del tumore è fondamentale per la pianificazione della terapia^[12,13]; nei tumori non completamente resecabili la chirurgia trova un suo razionale nella biopsia chirurgica^[14]. La mortalità chirurgica è generalmente bassa (circa dell'1%); la morbilità è variabile e dipende da diversi fattori, quali la sede del tumore e le terapie adiuvanti.

1.4.2. Radioterapia. La radioterapia gioca un ruolo fondamentale nel trattamento dei tumori pediatrici e viene utilizzata con diverse modalità: radiazione a sede specifica, a livello dell'intero cranio o del midollo spinale con un "boost" sulla lesione specifica o l'irradiazione cranio-spinale (CSRT), quest'ultima usata per i tumori che hanno la tendenza a diffondere in tutto il nevrasse.

Le dosi che vengono utilizzate tendono ad essere più alte rispetto a quelle impiegate per altre neoplasie e sono variabili al fine di personalizzare il trattamento per ogni paziente: mediamente vengono utilizzate dosi maggiori di 30 Grey (Gy) fino al superamento di 50-60 Gy^[15].

1.4.3. Chemioterapia. Il trattamento chemioterapico dei tumori cerebrali pediatrici si esegue in caso di: a) pre-chirurgia, a scopo neoadiuvante per ridurre la dimensione e/o la vascolarizzazione del tumore, facilitare la sua resezione massimale e contribuire a migliorare l'outcome terapeutico^[16], b) post-chirurgia, a scopo adiuvante, per bambini di età inferiore a 3-5 anni, allo scopo di rimandare a tempi successivi l'irradiazione craniale, che potrebbe condurre a gravi sequele neurocognitive ed endocrine^[15,17], e c) come trattamento primario per tumori inoperabili o disseminati.

Diversi tipi di agenti chemioterapici (vincristina, procarbazine, nitrosuree, etoposide, cisplatino, ciclofosfamide e metotrexate) sono usati sia in monoterapia sia in combinazione, con differenti tassi di risposta riportati^[15,17].

I tumori primitivi neuroectodermici, quali il medulloblastoma e i tumori a cellule germinali sono più chemiosensibili rispetto ai gliomi^[11]. La chemioterapia ad alte dosi ha lo scopo di migliorare la prognosi in quei soggetti con neoplasie particolarmente aggressive, come il glioblastoma multiforme o tumori metastatici ricorrenti^[18].

1.4.4. Corticosteroidi. Sono utilizzati da decenni e appartengono alla più potente classe di agenti in grado di ridurre l'edema peritumorale e correlato alla radioterapia; sono inoltre in grado di controllare il dolore associato alla neoplasia, limitare la nausea e il vomito e migliorare l'appetito^[19,20].

2. COMPLICANZE ENDOCRINE SECONDARIE A TUMORE CEREBRALE IN ETA' PEDIATRICA

I continui progressi nei regimi terapeutici per i tumori cerebrali pediatrici hanno permesso a oltre il 70% dei bambini con diagnosi di tumori del sistema nervoso centrale di diventare sopravvissuti a lungo termine^[21]. Tuttavia l'aumento della sopravvivenza è, per lo più, raggiunto a spese della comparsa di complicanze mediche o disabilità entro 30 anni dalla diagnosi^[22]; tra le sequele che hanno maggior impatto le più rilevanti sono le endocrinopatie, le alterazioni metaboliche e ossee^[23].

Molti di questi effetti a lungo termine possono essere attribuiti sia a danni diretti all'encefalo in via di sviluppo causati dal tumore e dalla sua resezione sia alla tossicità a lungo termine delle terapie^[24].

I fattori che maggiormente influenzano il danno e lo sviluppo di conseguenze a lungo termine sono la sede del tumore, l'asportazione chirurgica, l'età alla diagnosi, la dose e la sede di irradiazione e la chemioterapia^[25].

Le complicanze endocrine sono infrequenti nei pazienti sottoposti al solo trattamento chirurgico (fanno eccezione i soggetti con craniofaringioma), mentre il rischio risulta aumentato in quelli a cui è somministrata chemioterapia e radioterapia. In particolare, il trattamento radioterapico rappresenta il maggiore fattore di rischio per le complicanze endocrine. È stata dimostrata una forte correlazione tra la dose totale di radiazioni e l'insorgenza delle endocrinopatie; di conseguenza, basse dosi di radiazioni si associano più frequentemente ad un solo deficit ormonale, mentre dosi più elevate (>60 Gy) ad un panipopituitarismo^[26,27]. Le disfunzioni ipotalamico-ipofisarie secondarie al trattamento radioterapico sono anche tempo-dipendenti: i deficit ormonali si manifestano tanto più frequentemente e con maggiore gravità quanto più è lungo l'intervallo di tempo trascorso dalla radioterapia.

2.1. Deficit di ormone della crescita

Il deficit di ormone della crescita (GHD) è l'endocrinopatia più frequentemente associata ai tumori cerebrali ed è causato da danno diretto conseguente all'espansione della neoplasia o alla chirurgia richiesta per asportarla o, più comunemente, in seguito all'irradiazione della regione ipotalamo-ipofisaria^[28,29].

Il deficit di GH successivo all'irradiazione della regione ipotalamo-ipofisaria si esprime in modo tempo- e dose-dipendente: quanto più è alta la dose somministrata e più è lungo l'intervallo di tempo trascorso dalla radioterapia, tanto più sarà alta la

probabilità di sviluppare il deficit^[30,31]. In generale, il deficit di ormone della crescita si manifesta in un tempo compreso tra i 3 mesi e i 6 anni dopo il completamento della terapia radiante e si verifica in quasi il 100% dei pazienti che ricevono irradiazioni superiori a 36 Gy nella regione ipofisaria; è meno comune con dosi di radiazioni da 18 a 24 Gy, ma in questi casi può non apparire evidente fino a 10 anni dopo il trattamento. Inoltre, usualmente, GHD isolato si verifica se la dose radiante è inferiore a 50 Gy, mentre dosi superiori sono associate a panipopituitarismo^[32,33].

2.2. Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo si può manifestare come alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (ipotiroidismo centrale) o come alterazione diretta della ghiandola tiroide (ipotiroidismo primario). Le alterazioni cumulative (centrali e periferiche) della funzione tiroidea in pazienti affetti da tumore cerebrale sono meno frequenti rispetto al deficit di ormone della crescita e sono descritte nel 16% dei casi^[24].

2.2.1. Ipotiroidismo centrale. L'ipotiroidismo centrale è causato da alterazioni che si manifestano a livello di ipofisi, ipotalamo e del sistema portale ipotalamo-ipofisario^[34].

In generale, l'ipotiroidismo centrale è caratterizzato da bassi livelli di ormoni tiroidei e da valori di TSH o decisamente ridotti o inappropriatamente nella norma in rapporto ai valori dell'FT4.

L'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide sembra essere il meno vulnerabile al danno da radiazioni nei pazienti pediatrici trattati per tumore cerebrale e si manifesta in seguito a dose di radiazioni da 30 a 40 Gy^[28].

2.2.2. Ipotiroidismo primario. L'ipotiroidismo, sia primario - caratterizzato da un basso livello di ormoni tiroidei (T₄) e da un valore di TSH elevato - sia subclinico, in cui il TSH risulta aumentato mentre il T₄ è normale, è il più comune disturbo che si verifica dopo irradiazioni della ghiandola tiroide (radioterapia craniale o craniospinale), presentandosi nel 20-60% dei pazienti con tumore cerebrale, a seconda della modalità di trattamento e della durata del follow-up^[34].

La prevalenza di ipotiroidismo è principalmente determinata dalla dose totale di radiazioni ricevute a carico della regione del collo e dalla durata del follow-up, in quanto maggiori sono la dose e il tempo trascorso dall'ultima radioterapia, maggiore è la probabilità di sviluppare ipotiroidismo primario, oltre che neoplasie tiroidee benigne/maligne durante tutta la vita adulta.

2.3. Alterazioni dell'asse gonadico

Le alterazioni dell'asse gonadico rappresentano il secondo più frequente deficit ormonale che si sviluppa dopo il trattamento radioterapico (incidenza del 20-50%^[35]), che ne induce un effetto dose-dipendente: dosi maggiori di 50 Gy comportano un deficit di gonadotropine (FSH, follicle-stimulating hormone e LH, luteinizing hormone), mentre dosi inferiori causano una pubertà precoce^[29]. La chemioterapia e la irradiazione a livello addominale (in caso di TBI, total body irradiation) inducono invece un danno gonadotossico primario.

2.3.1. Deficit di gonadotropine. Si manifesta clinicamente con il mancato avvio puberale, il ritardo puberale o una mancata progressione di pubertà normalmente avviata. Dal punto di vista laboratoristico, il deficit di gonadotropine si può presentare sia come alterazione subclinica dei livelli di FSH e LH associata a riduzione degli ormoni sessuali, sia con diminuzione rilevante delle gonadotropine associate a livelli normali degli ormoni sessuali circolanti^[29].

La prevalenza del deficit di gonadotropine si presenta per dosi superiori a 50 Gy ed è più frequente in pazienti irradiati per tumore ipofisario^[27]; è tanto più alta quanto maggiore è il tempo trascorso dalla somministrazione della radioterapia.

2.3.2. Danno gonadotossico primario. Può essere indotto sia da regimi chemioterapici (quali agenti alchilanti, vinblastina, busulfano e cisplatino) sia da radioterapia effettuata a livello spinale, pelvico e addominale^[25,29]; in entrambi i casi la gonadotossicità è dose-dipendente.

Il danno si manifesta usualmente con l'insorgenza di ipogonadismo ipergonadotropo in entrambi i sessi. Nelle femmine si assiste a quadri clinici di menopausa precoce da riduzione della produzione di ormoni sessuali e conseguente infertilità; dosi radianti superiori a 20 Gy sono associate a completo danno ovarico, che si manifesta inoltre pressochè nel 100% delle pazienti sottoposte a chemioterapia ad alte dosi associate a TBI. Nel maschio è la spermatogenesi a essere più sensibile al danno indotto dalle terapie: si manifesta a carico dell'epitelio germinativo dei testicoli con conseguente azo-/oligospermia e infertilità nonostante talvolta normali livelli di testosterone^[29]. Se vengono somministrate dosi radioterapiche superiori a 20 Gy a livello testicolare, anche la produzione di testosterone risulta compromessa.

2.3.3. Pubertà precoce centrale. I tumori cerebrali dell'età pediatrica, soprattutto glioma delle vie ottiche, astrocitoma, amartoma e più raramente craniofaringioma, possono presentarsi con pubertà precoce di tipo centrale, dovuta ad una prematura

attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e ad un aumento nella frequenza della secrezione pulsatile del fattore di rilascio delle gonadotropine (GnRH, Gonadotropin Releasing Hormone) da parte dell'ipotalamo, cui fa seguito precoce sviluppo e maturazione delle gonadi^[36].

Una bassa dose di radiazioni (18-24 Gy) accelera l'inizio della pubertà quasi esclusivamente nelle femmine; al contrario, un'alta dose (25-47 Gy) sembra essere l'innesco dello sviluppo sessuale precoce in entrambi i sessi. Esiste, inoltre, una significativa associazione tra l'età al momento dell'irradiazione e l'età di insorgenza della pubertà, cioè tanto minore è l'età in cui il bambino è stato radiotrattato, tanto più precocemente si sviluppa la pubertà^[37].

2.4. Deficit di ACTH

Il deficit di ACTH (ormone adrenocorticotropo) è meno comune rispetto agli altri deficit neuroendocrini. Deve essere sospettato nei soggetti che abbiano una storia di irradiazione craniale, deficit di GH o ipotiroidismo centrale; può essere osservato sia come diretta conseguenza dell'impatto della massa tumorale sull'asse ipotalamo-ipofisario, sia in seguito all'asportazione chirurgica o al trattamento radiante^[38].

Il deficit di ACTH è raro (3%) in pazienti che abbiano ricevuto dosi di radiazioni inferiori a 30 Gy^[34]; al contrario, l'incidenza aumenta radicalmente (19-38%) in seguito alla somministrazione di radioterapia ad alte dosi^[39].

2.5. Diabete insipido centrale

Il diabete insipido può essere causato dalla presenza di istiocitosi, germinoma, o dall'asportazione chirurgica della neuroipofisi.

Di solito, i pazienti si presentano con sintomi di poliuria e polidipsia, con nicturia ed enuresi^[25], ma, tuttavia, questa condizione può non essere riconosciuta finché il paziente non va incontro a disidratazione severa con ipernatremia.

3. OBESITA' IPOTALAMICA E CONSEGUENZE METABOLICHE

La prevalenza di obesità (indice di massa corporea-BMI > 95th centile, secondo il CDC-Centers for Disease Control and Prevention^[40]) nei tumori cerebrali pediatrici si attesta attorno al 20%; il suo sviluppo sembra riguardare principalmente le neoplasie che coinvolgono la regione soprasellare, in particolare l'ipotalamo. L'obesità ipotalamica si manifesta nei soggetti con danno ipotalamico indotto dal tumore o dalla radioterapia ed è caratterizzata da aumento di peso, non responsivo alla restrizione calorica e all'esercizio fisico, secondario al tumore stesso o alla terapia antitumorale^[23,41].

I fattori di rischio maggiormente implicati nello sviluppo di obesità ipotalamica sono^[41]: la localizzazione del tumore (maggior rischio nei tumori soprasellari), l'aspetto istologico del tumore (il 50-70% dei pazienti pediatrici con craniofaringioma manifesta un aumento del BMI già al momento della diagnosi^[42]), l'irradiazione ipotalamica con dosi > 51 Gy, la presenza di endocrinopatie associate (in particolare deficit di GH, di gonadotropine e di ACTH) e l'età alla diagnosi <6 anni. Ulteriori fattori di rischio sembrano essere inoltre il sesso femminile e il BMI alla diagnosi (maggiore probabilità se BMI SDS > 0)^[43].

Nonostante sia uso comune in letteratura la misurazione del BMI per quantificare il grado di obesità, tuttavia bisogna precisare che il BMI non è in grado di distinguere il contributo relativo del grasso, del muscolo o dell'osso, che sono notevolmente variabili nei bambini in crescita^[44] e pertanto sono le misure di adiposità totale (percentuale di massa grassa-% FM) e adiposità centrale (rapporto circonferenza vita/fianchi-CV/CF) ad essere state indicate come predittori più significativi per il rischio cardiovascolare rispetto al BMI, seppure gli studi siano ancora limitati e per lo più relativi a soggetti con craniofaringioma^[45,46].

Come espresso dalle linee guida del "Children's Oncology Group (COG) Long-Term Follow Up (LTFU)"^[47] (stilate per lo screening e il follow up delle complicanze a distanza nei pazienti con pregressa patologia oncologica), il follow up di questi soggetti deve comprendere la valutazione periodica di peso, altezza, indice di massa corporea e pressione arteriosa e il monitoraggio delle eventuali comorbidità quali dislipidemia o intolleranza glucidica che possono condurre ad aumentato rischio cardiovascolare.

4. VALUTAZIONE DENSITOMETRICA IN ETA' PEDIATRICA

La densitometria a doppio raggio X (DXA) é ampiamente utilizzata per studiare le relazioni tra grasso e osso e rappresenta il gold standard per la valutazione della densità minerale ossea (BMD-bone mineral density), della composizione minerale ossea (BMC-bone mineral content), massa corporea assoluta intesa sia come massa grassa (FM-fat mass) che come massa magra (LM-lean mass).

La tecnica si basa sull'emissione di un duplice fascio di raggi X a intensità variabile che diversamente assorbiti dai tessuti consente la determinazione dei tessuti mineralizzati e di quelli molli^[48]. Le misurazioni densitometriche sono accuratamente riproducibili, rapide (6 minuti per il corpo intero e 0,46 minuti per il segmento lombare), si avvalgono di una bassa dose di radiazione (intorno ai 5-10 micronSv, che equivale approssimativamente alla dose di esposizione quotidiana alle radiazioni naturali) e, grazie ai recenti software, permettono di ridurre i tempi di acquisizione delle informazioni^[49,50].

Per l'interpretazione dei risultati ottenuti in ambito pediatrico, l'International Society for Clinical Densitometry (ISCD) raccomanda l'utilizzo di Z-score specifici per età e sesso. In merito alla valutazione del BMD, nel 2013 l'ISCD ha stilato le nuove linee guida relative all'interpretazione dei dati DXA in età pediatrica^[51], che sono state recentemente revisionate nel 2019^[52]. Al termine "osteopenia" attualmente si usa preferire l'indicazione "ridotta densità minerale ossea" e la diagnosi di osteoporosi non può essere effettuata unicamente sulla base dei criteri densitometrici (vedi **Tabella 1**).

Tabella 1. Definizione di ridotta BMD ed osteoporosi secondo ISCD 2013-2019^[51,52]

BMD ai limiti inferiori della norma per età e sesso	$-2 < Z\text{-score SDS} < -1$
BMD ridotta per età e sesso	$Z\text{-score SDS} \leq -2$
OSTEOPOROSI	1 o più fratture da compressione vertebrale (crash) <i>oppure</i> $Z\text{-score SDS} \leq -2$ + rilevante storia clinica di fratture (2 o più fratture di ossa lunghe fino all'età di 10 anni; 3 o più fratture di ossa lunghe a qualsiasi età fino all'età di 19 anni)

Per quanto riguarda invece la massa grassa e la massa magra, la DXA consente la loro analisi in termini assoluti, con quantificazione del grasso molecolare sia nelle componenti viscerali che nel grasso periviscerale, senza, però, differenziare i vari compartimenti adiposi (sottocutaneo, viscerale, midollare). Inoltre la massa non grassa misurata mediante DXA computa in complesso la massa muscolare, viscerale, ematica ed i fluidi corporei.

Limiti tecnici addizionali per la valutazione della composizione corporea sono il peso corporeo elevato, il malposizionamento o il movimento del soggetto da valutare^[53].

5. STATO DI SALUTE OSSEA NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON TUMORE CEREBRALE

Nella popolazione sana almeno il 90% del picco di massa ossea è acquisito entro i 20 anni; qualora si manifestino patologie e fattori di rischio durante l'infanzia e l'adolescenza, questi possono incrementare il rischio di sviluppare osteoporosi nell'età più avanzata^[54,55].

I sopravvissuti da patologia oncologica pediatrica sono a rischio di ridotta densità ossea per alterazioni nel normale metabolismo osseo, non riuscendo spesso a raggiungere il picco di massa ossea a causa del tumore stesso, dei deficit nutrizionali durante la chemioterapia e della ridotta attività fisica^[55]; inoltre, l'età di esordio della maggior parte dei tumori infantili è nel secondo decennio, quando si raggiunge dal 43% al 66% della densità minerale ossea adulta massima.

Nei pazienti pediatrici sopravvissuti da tumore cerebrale (CBCS-Childhood Brain Cancer Survivors), la ridotta mineralizzazione ossea è una sequela comune, interessando circa il 30-40% dei soggetti; i dati dei principali studi effettuati in merito^[22,56-61] sono riassunti in **Tabella 2**.

Tabella 2. Principali studi presenti in letteratura riguardo lo stato di salute ossea nei pazienti sopravvissuti da tumore cerebrale pediatrico

AUTORE	N° PZ	TIPO DI TUMORE	RT	ETA' ALLA DXA (aa)	Δ STOP TP (aa)	DXA e SEDE	RISULTATI e CONCLUSIONI
Krishnamoorthy Arch Pediatr Adolesc Med, 2004 [56]	24 (F 13/M 11)	medulloblastoma (79%) ependimoma FCP (21%)	24 (100%)	12.08 ± 3.99	5.42 ± 3.23	DXA Hologic Lumbar spine (LS) Total body (TB)	- ridotta BMD - no differenze in base a tp (sola RT o RT+CT) - distretto più penalizzato è rachide lombare
Pietila Acta Paediatrica, 2006 [57]	46 (F 22/M 24)	astrocitomi FCP (54%) gliomi (13%) germinoma (9%) medulloblastoma (4%) CF (4%) ependimoma (4%) altri (12%)	15 (33%)	14.9 (3.8-28.7)	6.4 (1.4-14.8)	DXA Norland XR-26 Total body (TB)	- 1/3 pz → densità minerale ossea ridotta (Z-score < -2) - CSRT "peggio" di CRT
Odame Pediatr Blood Cancer, 2006 [58]	25 (F 13/M 12)	astrocitomi FCP (56%) medulloblastoma (28%) gliomi vie ottiche (16%)	12 (48%)	15.56 ± 4.83	6.48 ± 3.84	DXA Hologic Lumbar spine (LS) Total body (TB)	- BMD ridotta (Z-score < -2.5) nel 40% pz - RT → riduzione significativa di BMD e BMC
Petraroli Child Nerv Syst, 2007 [59]	12 (F 4/M 8)	medulloblastoma (42%) ependimoma (25%) germinoma (25%) PNET (8%)	12 (100%)	1° DXA: 16.4 (12.1-24) 2° DXA (10 pz): 17.5 (13.3-25.1)		DXA Hologic Lumbar spine (LS) Femoral neck	- ridotta BMD soprattutto al rachide - maggior compromissione nei pz con deficit ormonali multipli
Cohen Pediatr Blood Cancer, 2012 [60]	36 (F 17/M 19)	astrocitoma (25%) CF (31%) medulloblastoma (31%) germinoma (6%) altri (7%)	CRT 30 (83%) CRT + CSRT 14 (39%)	16.9 ± 1.9		DXA Hologic Lumbar spine (LS) Femoral neck Hip	- BMD più ridotta tanto più vicino lo stop tp - pz più piccoli (=follow up più lungo) hanno BMD maggiore
Kang Osteoporos Int, 2012 [61]	28 (F 15/M 13)	germinoma (100%)	27 (96%)	23.1 ± 4.4	10.9 ± 5.2	DXA Lunar Lumbar spine (LS) Femoral neck Total body	- 25% pz: BMD ridotta (Z-score < -2 o T-score < -2,5) - 43% pz: BMD ai limiti inf della norma - fratture in 14% dei pz
Ramanauskiene Medicina, 2014 [22]	51 (F 19/M 32)	glioma (37%) medulloblastoma/PNET (26%) ependimoma (18%) germinoma (2%) altri (17%)	29 (57%) CRT 26% CSRT 31%		1.75 (0.25-10.6)	DXA Hologic solo in 12 pz (24%); non specificata la sede	- ridotta BMD nel 50% dei pz, dopo circa 3.7 anni di follow up

5.1. Meccanismi fisiopatologici di ridotta densità minerale ossea in CBCS

L'eziologia della ridotta mineralizzazione ossea nei sopravvissuti da tumore pediatrico è multifattoriale e include effetti diretti e indiretti derivanti sia dalla patologia tumorale sia dalle conseguenze relative al trattamento, che risultano in una perdita di massa ossea e nella riduzione della crescita minerale ossea, peggiorative in presenza di endocrinopatie associate (vedi **Figura 2**). L'infiltrazione maligna metastatica e alcuni trattamenti chemioterapici (corticosteroidi e metotrexate) interferiscono direttamente con il metabolismo osseo; la radioterapia e la chemioterapia (in particolare gli agenti alchilanti) aumentano il rischio di endocrinopatie e di danno gonadotossico che predispone a riduzione della densità minerale ossea^[62].

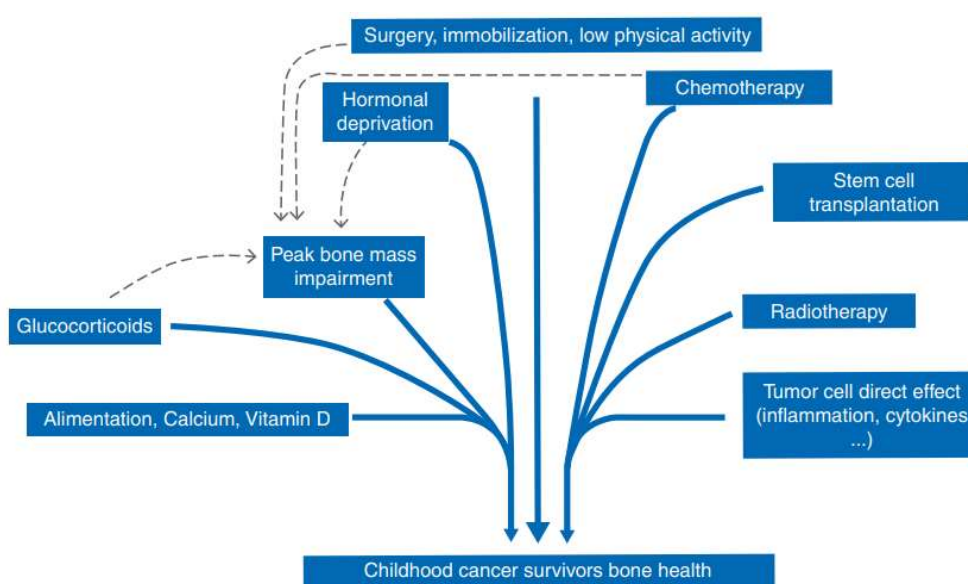


Figura 2. Fattori di rischio associati a ridotta mineralizzazione ossea

5.1.1 Agenti chemioterapici

I principali trattamenti impiegati nelle patologie oncologiche pediatriche sono i corticosteroidi, gli agenti alchilanti e gli antimetaboliti. Il rischio di loro effetti avversi a distanza dipende dalla dose cumulativa, dalla modalità e schema di somministrazione e dall'età e sesso del paziente^[63].

Gli steroidi esercitano il loro effetto sull'osso con diversi meccanismi: inibiscono la formazione di nuovo osso diminuendo l'attività osteoblastica, aumentano il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti, riducono la forza muscolare e alterano l'equilibrio del calcio a livello intestinale e renale^[64].

Gli agenti alchilanti, quali ciclofosfamide e ifofosfamide, inducono un rischio dose-dipendente di danno gonadotossico^[29], che può esitare in una ridotta mineralizzazione

ossea; gli estrogeni sono fondamentali per il raggiungimento e il mantenimento del picco di massa ossea; gli androgeni sembrano invece avere un ruolo importante nell'apposizione periosteale^[65].

Il metotrexate, infine, ha un effetto citotossico sull'attività degli osteoblasti (che sembra essere potenziato dalla contemporanea somministrazione di steroidi) e stimola il reclutamento degli osteoclasti.

5.1.2. Radioterapia ed endocrinopatie correlate

La radioterapia è il principale fattore di rischio per ridotta mineralizzazione ossea e lo è specialmente per i pazienti sopravvissuti da tumore cerebrale pediatrico^[56]. Le radiazioni possono indurre un danno diretto sulla mineralizzazione ossea a livello del midollo osseo, ma l'effetto principale dell'irradiazione (in particolare a livello cranico-CRT e totale-TBI) è il rischio di sviluppare deficit di GH e ad ipogonadismo, entrambi associati a ridotta densità minerale ossea^[66].

In una popolazione ristretta (12 soggetti) di bambini tutti sottoposti a radioterapia per tumori della fossa cranica posteriore (nella maggior parte medulloblastomi, germinomi ed ependimomi)^[59], è stato dimostrato che la densità minerale ossea (BMD) è minore rispetto alla popolazione generale sia al livello del rachide lombare che al corpo intero, senza differenze significative in base al sesso o all'età alla diagnosi di tumore. Il distretto maggiormente coinvolto è il rachide lombare, sia per l'irradiazione spinale sia a causa dei difetti ormonali associati.

Analogamente, in un altro studio sempre su pazienti con tumori della fossa cranica posteriore (medulloblastomi ed astrocitomi) condotto su 25 soggetti valutati a mediamente 15 anni di età, la sottopopolazione sottoposta a trattamento radioterapico (48%) presentava BMD significativamente minore rispetto ai non irradiati a tutti i distretti analizzati (rachide lombare e corpo intero) e mostrava una prevalenza di osteopenia (definita come Z-score < -1.0) pari al 67% vs 23%. Fattore di rischio associato risultava essere il deficit di GH, presente nel 25% dei soggetti irradiati e assente in quelli non sottoposti a radioterapia^[58]. A conferma di ciò, lo studio di Handel del 2015^[67] effettuato su 108 sopravvissuti da patologia oncologica pediatrica (10.2% affetti da tumore cerebrale) valutati ad un'età media di 20 anni, affermava che le disfunzioni endocrine (in particolare il deficit di ormone della crescita e il deficit di gonadotropine) erano l'unico significativo fattore di rischio per ridotta mineralizzazione ossea.

L'ormone della crescita è noto infatti sia fondamentale per l'adeguato raggiungimento e mantenimento del picco di massa ossea e influenzi indirettamente la massa ossea. In

uno studio del 2012^[60] su 36 pazienti trattati (83% sottoposti a radioterapia) per tumore cerebrale (principalmente medulloblastoma, craniofaringioma e astrocitoma) valutati in epoca post-puberale (età media 17 anni), il 55% aveva effettuato terapia con ormone della crescita e questi mostravano valori di BMD Z-score significativamente maggiori a tutti i distretti analizzati (rachide lombare, corpo intero e collo femorale). Kang e colleghi^[61] hanno inoltre rilevato che i soggetti con BMD ridotta erano quelli che avevano avviato terapia con ormone della crescita ad un'età maggiore rispetto a quelli con mineralizzazione ossea nella norma.

Anche l'ipogonadismo (che si manifesta usualmente con alte dosi di radiazioni, ≥ 40 Gy) influenza la densità minerale ossea: uno studio del 2011 su 39 soggetti adulti (di cui 20 di sesso femminile) con pregresso craniofaringioma ha mostrato densità minerale ossea al rachide lombare significativamente ridotta nelle femmine ipogonadiche precedentemente affette da tumore e ciò è spiegato dal fatto che nel sesso femminile l'osso risente maggiormente dell'insufficiente produzione ormonale rispetto ai maschi^[68].

5.1.3. Fattori di rischio aggiuntivi

Le carenze nutrizionali e la ridotta attività fisica dovuta alla condizione cronica della patologia oncologica sono causa di ridotta densità minerale ossea. L'inappetenza indotta dalle terapie e gli apporti ridotti di calcio e vitamina D hanno effetti negativi sull'osso, così come la riduzione della massa muscolare conseguente all'immobilità durante e dopo le terapie può esacerbare la perdita di massa ossea nei bambini trattati per tumore cerebrale^[56,59]. Negli ultimi 20 anni è stato dimostrato che l'attività fisica è positivamente associata ad incremento significativo di mineralizzazione ossea soprattutto a livello della colonna lombare nei soggetti con patologia oncologica (tumore cerebrale, tumore di Wilms e leucemia linfatica acuta)^[69].

Anche il sesso maschile sembra associato a ridotta mineralizzazione ossea; Kang e colleghi^[61] hanno dimostrato che nei pazienti adulti (età media 23,1 anni) con storia pregressa di tumore cerebrale pediatrico a cellule germinali, il sesso maschile era un significativo predittore di osteoporosi: i maschi presentavano infatti una ridotta BMD al rachide e al collo femorale rispetto alle femmine e ciò veniva principalmente spiegato con il fatto che l'acquisizione di picco di massa ossea nei maschi all'età della diagnosi di tumore cerebrale (media 11,5 anni) era minore rispetto alle femmine (67,4% del totale nei maschi vs 81,5% nelle femmine).

5.2. Mineralizzazione ossea e composizione corporea

La relazione osso e grasso da sempre suscita diverse controversie: negli anni passati è stato dimostrato che una massa grassa aumentata correla con un aumento della mineralizzazione ossea ^[70]. In anni più recenti, alcuni studi condotti su popolazioni adulte hanno mostrato, al contrario, che la massa grassa si associa negativamente al BMD^[71,72]. Massa grassa e BMD sembrano essere negativamente correlati anche negli adolescenti e giovani adulti^[73], suggerendo che la relazione tra grasso e osso cambi a seconda dell'età, del sesso e del gruppo etnico considerato.

Per quanto riguarda la popolazione dei sopravvissuti da tumore cerebrale in età pediatrica, in uno studio del 2002 su 61 pazienti con craniofaringioma (età media alla valutazione pari a 15 anni) era stato dimostrato che la massa grassa ha un effetto protettivo sulla densità minerale ossea nelle femmine, ma non nei maschi^[74]. Nel lavoro di Kang precedentemente citato^[61], la ridotta massa magra era altresì fattore predittore di osteoporosi nei pazienti con storia di tumore a cellule germinali.

5.3. Mineralizzazione ossea e fratture

Nei bambini e adolescenti con diagnosi di neoplasia il rischio di andare incontro ad episodi traumatici di fratture sembra essere paragonabile a quello dei controlli sani^[75]. Il Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)^[76] ha analizzato una casistica molto ampia (7414 soggetti) affetti da diversi tipi di tumori solidi e non (ematologici, cerebrali, renali e ossei) confrontati con 2374 soggetti sani (fratelli e sorelle dei pazienti): dopo un lungo follow-up di 22 anni, la prevalenza di fratture tra i sopravvissuti adulti non era significativamente aumentata rispetto a quella del gruppo di controlli sani.

Gli studi sulla popolazione affetta da tumore cerebrale sono, al momento, limitati. Kang e colleghi^[61], nella loro coorte di 28 soggetti con tumore a cellule germinali, hanno riscontrato una prevalenza di fratture pari al 14,3%, associata a valori ridotti di BMD al rachide lombare (compresi tra -1,5 e -2,4 Z-score); analogamente nel lavoro di Cohen^[60], nei soggetti con storia di una o più fratture il BMD era deficitario (valore medio pari a -1,31, -1,54 e -1,45 Z-score rispettivamente al collo femorale, all'anca e al rachide lombare).

5.4. Screening e follow-up

Il "Children's Oncology Group (COG) Long-Term Follow Up (LTFU)"^[47] ha stilato le linee guida per lo screening e il follow up delle complicanze a distanza nei pazienti

pediatrici sopravvissuti da tumore cerebrale (CBCS-Childhood Brain Cancer Survivors) anche per quanto riguarda la mineralizzazione ossea.

In merito alla documentata condizione di osteopenia in questi soggetti, come mostrato in **Figura 3**, le linee guida raccomandano una prima valutazione DXA all'ingresso nel programma di follow up (ovvero usualmente a distanza di 2 anni dallo stop terapeutico) per tutti quei pazienti che siano stati precedentemente sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia e che abbiano sviluppato endocrinopatie successive; tuttavia, non vengono specificate con precisione le tempistiche dei follow up mediante DXA, ma sono indicate valutazioni successive da effettuare in base risultati ottenuti alla prima misurazione e le raccomandazioni per prevenire fratture e perdita ossea nei CBCS (vedi **Figura 4**).

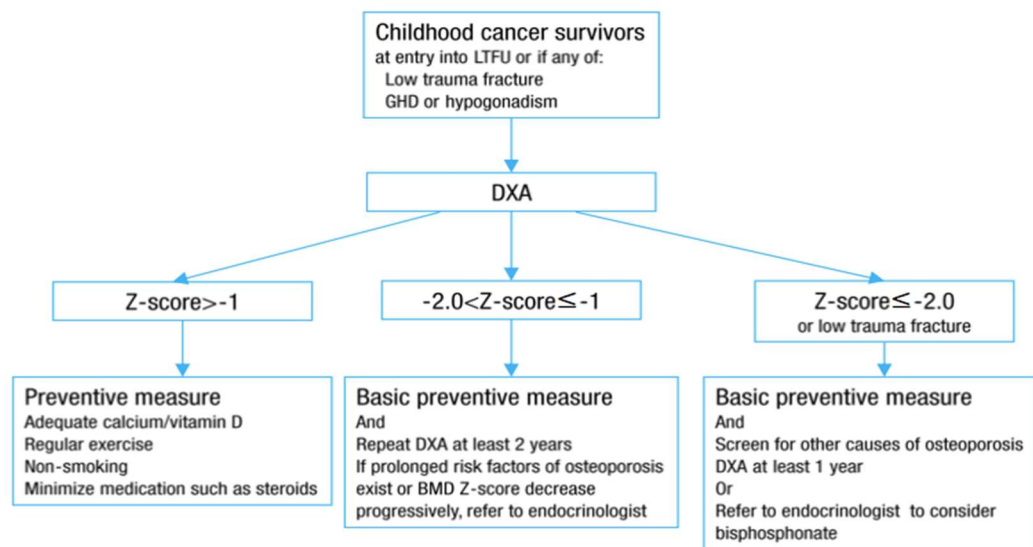


Figura 3. Algoritmo per la prevenzione della riduzione di BMD nei CBCS [47,77]

Perform BMD test at the beginning of treatment or off therapy.
 Adequate calcium intake: 800 to 1,500 mg daily (for 10 to 50 years old).
 Patients with diagnosed osteoporosis should receive 1,500 mg of calcium daily.
 Vitamin D supplementation: at least 200 IU (Institute of Medicine recommends 600 IU).
 Multivitamin tablet containing vitamin K.
 Adequate sunlight exposure.
 Weight-bearing and resistance-training exercises to prevent proximal muscles weakness.
 When feasible, avoid or reduce steroids, antiepileptic drugs (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, and primidone), LMWH and unfractionated heparin.
 In case of severe BMD deficit (osteoporosis), consult pediatric endocrinologist.
 BMD, bone mineral density; LMWH, low molecular weight heparin.

Figura 4. Raccomandazioni per prevenzione di fratture e perdita ossea nei CBCS [47,77]

6. STUDIO

**MINERALIZZAZIONE OSSEA
E COMPOSIZIONE CORPOREA
A 2, 5 E 7 ANNI DALLO STOP TERAPEUTICO
IN SOGGETTI CON PREGRESSO TUMORE
CEREBRALE IN ETA' PEDIATRICA**

6.1. RAZIONALE

I tumori cerebrali primitivi del sistema nervoso centrale costituiscono i più frequenti tumori solidi dell'età pediatrica; negli ultimi anni, grazie a terapie antitumorali sempre più efficaci, le percentuali di sopravvivenza dei pazienti pediatrici sono notevolmente aumentate e quindi è sempre maggiore il numero di bambini con sequele derivanti dal tumore stesso o dal trattamento effettuato; tra queste, le endocrinopatie, le alterazioni metaboliche e ossee hanno maggior impatto e risultano essere più rilevanti.

La densitometria a doppio raggio X (DXA) rappresenta il gold standard per la valutazione della densità minerale ossea e della composizione corporea assoluta intesa come massa grassa e massa magra totali.

Ad oggi esistono pochi studi trasversali, e rari sono quelli longitudinali, nell'ambito oncologico pediatrico, con studi condotti soprattutto nella popolazione leucemica o in corti miste; non esistono, inoltre, studi pubblicati in letteratura che valutino i dati densitometrici di massa ossea associati a quelli di composizione corporea a distanza dalle terapie per tumore cerebrale.

Razionale dello studio è quindi analizzare la mineralizzazione ossea e la composizione corporea in un'ampia coorte di soggetti affetti da esclusivo tumore cerebrale in età pediatrica mediante valutazioni DXA seriate a distanza di 2, 5 e 7 anni dal termine delle terapie oncologiche.

6.2. OBIETTIVI

Obiettivi primari

- Valutare la densità minerale ossea a distanza di 2 e/o 5 e/o 7 anni dal termine delle terapie effettuate per tumore cerebrale in età pediatrica
- Analisi longitudinale di modifiche della densità minerale ossea in pazienti con 3 valutazioni

Obiettivi secondari

- Valutare la composizione corporea mediante DXA e la sua relazione con la densità minerale ossea
- Esplorare fattori di rischio metabolici associati ad una alterata composizione corporea

6.3. MATERIALI E METODI

6.3.1. Disegno dello studio

- Studio osservazionale retrospettivo e prospettico monocentrico con raccolta dei dati a distanza di 2, 5 e 7 anni dallo stop terapeutico
- Studio longitudinale monocentrico nei pazienti con 3 valutazioni DXA

6.3.2. Popolazione

Criteri di inclusione:

- Soggetti affetti da tumore cerebrale pediatrico in regolare follow up presso la U.O. Endocrinologia Pediatrica e la U.O. Neuroncologia dell'Istituto G. Gaslini di Genova, afferenti da luglio 2008 a marzo 2020
- Soggetti valutati a distanza di +2 anni e/o +5 anni e/o +7 anni (± 6 mesi) dallo stop terapeutico (chirurgia/chemioterapia/radioterapia)
- Soggetti con o senza difetti ormonali

Criteri di esclusione:

- Stop terapeutico prima di gennaio 2001 (DXA presente in IGG da gennaio 2008)
- DXA effettuata in tempi diversi (NON +2 anni/+5 anni/+7 anni ± 6 mesi)
- Soggetti con progressione tumorale/recidiva in atto/ Δ tempo < 2 anni

6.3.3. Metodi

Al momento della valutazione sono state raccolte informazioni anamnestiche e dati antropometrici; tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una valutazione DXA per lo studio della mineralizzazione ossea e composizione corporea.

A. Parametri demografici/auxologici

- Dati identificativi del soggetto (data di nascita), età alla visita (anni)
- Sesso
- Tipo istologico di tumore cerebrale secondo la classificazione WHO 2016^[6]
- Data della diagnosi
- Età alla diagnosi (anni)
- Distanza diagnosi di tumore-valutazione DXA (anni)
- Data dello stop terapeutico (CH/CT/RT)
- Età allo stop terapeutico (anni)

- Distanza dallo stop terapeutico (anni)
- Presenza/assenza di recidiva
- Tipo di radioterapia effettuata (CRT, CSRT, boost), data dello stop RT
- Presenza/assenza chirurgia, data ultimo intervento chirurgico
- Presenza/assenza chemioterapia, data dello stop CT
- Deficit endocrini secondari (GHD, TSHD, ACTHD, pubertà precoce/deficit gonadotropine, diabete insipido)
- Peso (Kg)
- Altezza (cm e SDS)
- Target genetico altezza (SDS)
- BMI (Kg/m² e SDS)
- Valutazione stadio puberale secondo Tanner
- Circonferenza vita e fianchi (cm)
- Fratture ossee

B. Valutazione DXA

Usando un densitometro a doppio raggio X (GE -General Electric- LunarProdigy, Medical System-Diegens, Belgio), sono stati analizzati i seguenti parametri:

- BMD rachide (L1-L4) e corpo intero (senza testa per i soggetti < 20 anni) (g/cm² e Z-score)
- BMC rachide (L1-L4) e corpo intero (g)
- massa grassa totale (% e Kg)
- massa magra totale (Kg).

I dati DXA riguardo la mineralizzazione ossea sono stati interpretati secondo le linee guida redatte dall'International Society for Clinical Densitometry (ISCD) nel 2013^[51] e revisionate nel 2019^[51] e così definiti:

- densità minerale ossea ai limiti inferiori della norma per età e sesso se BMD Z-score SDS compreso tra -2 e -1
- densità minerale ossea ridotta (= al di sotto della norma per età e sesso) se BMD Z-score SDS ≤ -2
- osteoporosi se presenza di 1 o più fratture da compressione vertebrale (crash) *oppure* BMD Z-score SDS ≤ -2 + rilevante storia clinica di fratture (2 o più fratture di ossa lunghe fino all'età di 10 anni; 3 o più fratture di ossa lunghe a qualsiasi età fino all'età di 19 anni).

6.3.4. Analisi statistiche

Ai fini delle analisi, è stato usato il software statistico StatView® (SAS Institute Inc. Cary, NC). Le variabili quantitative sono state espresse come Media \pm Deviazione Standard (range).

I dati sono stati riassunti mediante analisi descrittiva.

Per quanto riguarda le variabili espresse su scala continua, i confronti tra gruppi sono stati effettuati mediante unpaired T-test nello studio osservazionale retrospettivo e mediante paired T-test nello studio longitudinale (distribuzione normale); per le variabili categoriche, il confronto tra gruppi è stato effettuato mediante il test chi-quadrato di Fisher.

Le associazioni tra variabili continue sono state valutate mediante test di correlazione di Pearson (r).

Analisi di regressione multivariata sono state eseguite valutando la predittività della densità minerale ossea corretta per età e sesso sia al corpo intero che al rachide (BMD Z-score) da parte di variabili indipendenti selezionate in base ai coefficienti r.

Valori di p inferiori a 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

6.4. RISULTATI

6.4.1. Generalità

Nel periodo compreso tra luglio 2008 e marzo 2020 sono stati valutati 138 pazienti (67 di sesso femminile, pari a 48,6% della popolazione e 71 di sesso maschile, 51,4%) con storia pregressa di tumore cerebrale diagnosticato in età pediatrica (< 18 anni). L'età media alla diagnosi di tumore cerebrale era di $7,7 \pm 4,4$ anni (range 0,5 – 17,8).

In base alla distribuzione per tipo di tumore secondo la classificazione WHO 2016, la classe di neoplasia maggiormente rappresentata era costituita dai tumori astrocitari (33%), seguita dai tumori embrionali (27%), tumori della regione sellare (16%), tumori a cellule germinali (15%) e tumori ependimali (8%). Non c'era nessuna differenza significativa di prevalenza tumorale nei due sessi ($p=0,14$) (vedi **Figura 5** e **Tabella 3**).

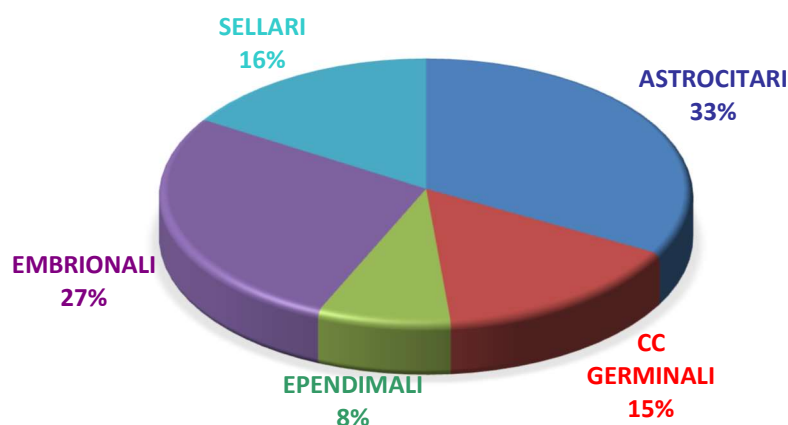


Figura 5. Distribuzione della popolazione in base alla classificazione WHO 2016^[6]

Tabella 3. Distribuzione della popolazione in base al tipo di tumore e al sesso

	TOT (n, %)	F (n, %)	M (n, %)
Astrocytic tumors	46 (33%)	22 (33%)	24 (34%)
Embryonal tumors	38 (27%)	22 (33%)	16 (23%)
Germinomas	21 (15%)	5 (7%)	16 (23%)
Sellar region tumors	22 (16%)	12 (18%)	10 (14%)
Ependimomas	5 (8%)	6 (9%)	5 (7%)

Venticinque pazienti (18,1%) sono andati incontro a recidiva di tumore (prima della valutazione DXA), che si è manifestata mediamente a distanza di $3,8 \pm 3,2$ anni (range 0,2 – 11,2) dalla diagnosi; nessun paziente presentava recidiva in atto al momento della valutazione DXA (come previsto dai criteri di esclusione).

6.4.2. Trattamenti terapeutici

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a radioterapia (RT), chirurgia (CH) e chemioterapia (CT), variamente combinate tra loro.

L'86% dei soggetti (n=119) era stato sottoposto a radioterapia (n=56 di sesso femminile e n=63 di sesso maschile); i dati sul trattamento radioterapico erano disponibili in 113 soggetti: il dosaggio medio cumulativo era di $58,8 \pm 21,2$ Gy (range 24,00 – 192,40). L'età media allo stop del trattamento radioterapico era di $9,7 \pm 4,2$ anni di età (range 2,69 – 22,66). Tra tutti i pazienti radiotrattati, 48 (40,3%) erano stati sottoposti a radioterapia craniospinale. La terapia radiante è stata effettuata come unico tipo di trattamento in 5 soggetti (4,2%).

In merito alla chirurgia e alla chemioterapia, erano state effettuate rispettivamente nel 76,8% (n=106) e 73,2% (n=101) dei pazienti. Il 47,1% dei soggetti (n=65) era stato sottoposto a triplice terapia combinata (chirurgia, chemioterapia e radioterapia).

Come accennato negli obiettivi dello studio, i 138 soggetti totali sono stati suddivisi in 3 sottopopolazioni in base alle valutazioni DXA effettuate a distanza dallo stop terapeutico (a +2, +5 e +7 anni). In base agli obiettivi dello studio longitudinale, un ulteriore sottogruppo è stato selezionato in base alla presenza di valutazioni complete in tutti e 3 i tempi.

6.5. RISULTATI STUDIO TRASVERSALE

6.5.1. Caratteristiche generali

La sottopopolazione dei pazienti con pregresso tumore cerebrale valutati a distanza di 2 anni dallo stop terapeutico (media $2,05 \pm 0,33$ anni, con un range tra 1,46 e 2,57 anni) era composta da 74 soggetti (37 di sesso femminile e 37 di sesso maschile); l'età media alla visita è $12,9 \pm 4,2$ anni (range 5,0 – 21,7). Per quanto riguarda invece la coorte dei soggetti analizzati a 5 anni dal termine delle terapie oncologiche (media $4,96 \pm 0,32$ anni, con un range tra 4,40 e 5,49 anni), erano compresi 95 pazienti (42 femmine e 53 maschi), valutati ad un'età media di $14,8 \pm 4,3$ anni (range 6,9 – 27,5). I soggetti valutati a maggior distanza dalle terapie (media $7,06 \pm 0,32$ anni, range 6,43 – 7,65) erano 77 (35 femmine e 42 maschi), con un'età media alla visita di $16,6 \pm 4,2$ anni (range 8,4 – 25,4).

Le caratteristiche generali delle 3 coorti sono riassunte in **Tabella 4** e **5**; non esisteva nessuna differenza significativa di distribuzione in base al sesso.

Tabella 4. Distribuzione in base al sesso

	G+2 (n,%)	G+5 (n,%)	G+7 (n,%)
F	37 (50%)	42 (44%)	35 (45%)
M	37 (50%)	53 (56%)	42 (55%)

Tabella 5. Caratteristiche generali delle 3 sottopopolazioni suddivise per sesso

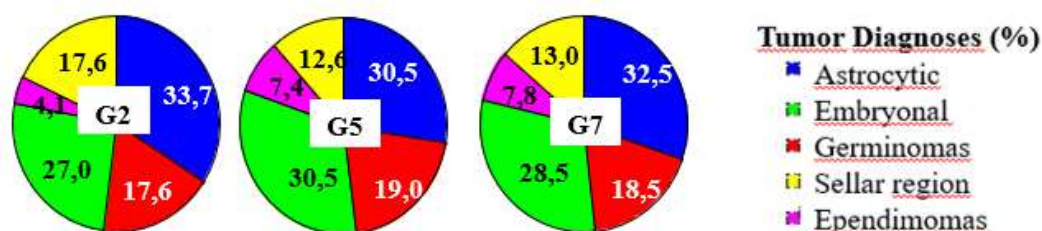
	G+2 F M \pm SD, n=37	G+2 M M \pm SD, n=37	G+5 F M \pm SD, n=42	G+5 M M \pm SD, n=53	G+7 F M \pm SD, n=35	G+7 M M \pm SD, n=42
Age at dg (yrs)	8.1 ± 4.4	9.1 ± 4.2	7.6 ± 4.2	8.2 ± 4.3	7.2 ± 4.1	7.6 ± 4.2
Age at OT (yrs)	10.2 ± 4.1	11.5 ± 4.2	9.5 ± 4.6	10.2 ± 4.0	9.1 ± 4.1	9.9 ± 4.4
Age at DXA (yrs)	12.2 ± 4.2	13.5 ± 4.2	14.4 ± 4.6	15.2 ± 4.0	16.2 ± 4.1	17.0 ± 4.4

OT=off therapy

In **Tabella 6** e **Figura 6** sono riportate la distribuzione dei soggetti nelle 3 popolazioni in base al tipo di tumore.

Tabella 6. Distribuzione in base al tipo di tumore

	G+2 (n,%)	G+5 (n,%)	G+7 (n,%)
Astrocytic tumors	25 (33,7%)	29 (30,5%)	25 (32,5%)
Embryonal tumors	20 (27,0%)	29 (30,5%)	22 (28,5%)
Germinomas	13 (17,6%)	18 (19,0%)	14 (18,2%)
Sellar region tumors	13 (17,6%)	12 (12,6%)	10 (13,0%)
Ependimomas	3 (4,1%)	7 (7,4%)	6 (7,8%)

**Figura 6.** Distribuzione in base al tipo di tumore

Alcuni soggetti sono andati incontro a recidiva di tumore, in particolare n=15 (20,3%) del gruppo G+2, n=16 (16,8%) del gruppo G+5 e n=14 (18,2%) del gruppo G+7 e le recidive si presentavano più facilmente nei pazienti con tumori astrocitari anche se in maniera significativa solo nei gruppi G+2 e G+5 ($p < 0,05$).

6.5.2. Trattamenti terapeutici

La distribuzione in base al tipo di trattamento oncologico effettuato è illustrata in **Tabella 7**.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad almeno un trattamento terapeutico. La prevalenza di soggetti sottoposti a radioterapia è maggiore, anche se non significativamente, nel gruppo valutato a distanza di 7 anni dallo stop terapeutico rispetto ai gruppi a 2 e 5 anni dall'OT, raggiungendo la quota di circa 90%. Non esistevano differenze statisticamente significative di distribuzione nelle 3 coorti in base al tipo di terapia effettuata. Circa la metà di ogni sottopopolazione era stato sottoposto alle 3 terapie combinate.

Analizzando inoltre le tipologie tumorali, i pazienti con pregresso tumore embrionale erano stati sostanzialmente tutti radiotrattati (contando rispettivamente il 95%, 96,5% e il 95,5% in G+2, +5 e +7 anni) ed erano quelli maggiormente sottoposti a radioterapia craniospinale rispetto alle altre classi tumorali.

Tabella 7. Distribuzione in base al tipo di terapia oncologica

	G+2 (n,%)	G+5 (n,%)	G+7 (n,%)
Radiotherapy (RT)	61 (82,4%)	85 (89,5%)	70 (90,9%)
Craniospinal radiotherapy (CSRT)	27 (36,5%)	38 (40,0%)	31 (41,9%)
Surgery (S)	58 (78,4%)	69 (72,6%)	55 (71,4%)
Chemotherapy (CT)	57 (77,0%)	73 (76,8%)	56 (72,7%)
RT+S	10 (13,5%)	14 (14,7%)	16 (20,8%)
RT+CT	9 (12,2%)	19 (20,0%)	16 (20,8%)
RT+S+CT	39 (52,7%)	47 (49,5%)	34 (44,2%)

6.5.3 Endocrinopatie secondarie

Le sequele endocrine nelle nostre sottopopolazioni erano presenti nel 77,0% (n=57/74) dei casi valutati a distanza di 2 anni, nell'88,4% (n=84/95) dei soggetti a 5 anni e nell'89,6% (n=69/77) dei soggetti a 7 anni dallo stop terapeutico.

L'incidenza di ogni singolo deficit è riassunta in **Tabella 8**.

Tabella 8. Incidenza dei difetti ormonali nelle 3 popolazioni

	G+2	G+5	G+7
Hormonal defects (n ± SD)	2,1 ± 1,8	2,4 ± 1,5	2,5 ± 1,6
GHD (n,%) *	40 (54,1%)	69 (72,6%)	55 (71,4%)
GHD no tx	2/40	2/70	2/55
GHD stop tx	1/40	2/70	2/55
Hypothyroidism (n,%)	37 (50%)	50 (52,6%)	45 (58,4%)
Adrenal insufficiency (n,%)	30 (40,5%)	30 (31,6%)	24 (31,2%)
Partial adrenal insufficiency	2 (2,7%)	14 (14,7%)	12 (15,6%)
Pituitary-Gonadal axis alterations (n,%)	25 (33,8%)	39 (41,1%)	35 (45,5%)
Precocious puberty (PP)	10 (13,5%)	11 (11,6%)	8 (10,3%)
Hypogonadism	15 (20,3%)	28 (29,5%)	27 (35,1%)
Diabetes insipidus (n,%)	20 (27%)	26 (27,4%)	21 (27,3%)

*p<0,05

GHD=Growth hormone deficiency; GHD no tx=soggetti che non avevano mai avviato la terapia nonostante la diagnosi di GHD; GHD stop tx=soggetti che avevano avviato la terapia, poi sospesa per i motivi specificati nella descrizione sottostante.

Il gruppo G+7 presentava un numero maggiore di difetti ormonali rispetto in particolare al G+2, tuttavia la differenza non era statisticamente significativa.

Il deficit di ormone della crescita (GHD) era il difetto maggiormente rappresentato tra tutte le endocrinopatie, essendo stato diagnosticato nel 54,1% dei pazienti valutati a distanza di 2 anni, nel 72,6% a distanza di 5 anni e nel 71,4% dei soggetti valutati a distanza di 7 anni dallo stop terapeutico. Al momento delle valutazioni la terapia con ormone della crescita non era in atto in tutti i pazienti, in particolare 2 pazienti per ogni coorte non avevano mai avviato la terapia per scelta della famiglia/recidiva, mentre alcuni soggetti avevano sospeso la terapia, in particolare un paziente (valutato in G+2, +5, +7) presentava discrepanza tra i risultati del retest in età di transizione e aveva sviluppato nel frattempo un meningioma, un soggetto in G+5 presentava IGF1 elevate nonostante il GHD e un soggetto in G+7 aveva un dubbio di incremento tumorale della lesione ai controlli neuroradiologici.

La diagnosi di deficit di ormone della crescita (GHD) era significativamente più frequente ($p < 0,05$) nei pazienti valutati a maggior distanza dallo stop terapeutico rispetto ai soggetti a distanza di 2 anni. La prevalenza delle altre endocrinopatie non differiva in maniera significativa nelle 3 sottopopolazioni analizzate; emergeva tuttavia una maggiore prevalenza di diagnosi di ipogonadismo a distanza maggiore dal termine delle terapie oncologiche. La descrizione più dettagliata dell'incidenza dell'ipogonadismo è mostrata in **Tabella 9**.

Tabella 9. Incidenza dell'ipogonadismo nelle 3 popolazioni in base al sesso

	G+2		G+5		G+7	
	F (n,%)	M (n,%)	F (n,%)	M (n,%)	F (n,%)	M (n,%)
Hypogonadism	7 (18,9%)	8 (21,6%)	18 (42,9%)	10 (18,9%)	16 (45,7%)	11 (26,2%)
Hypogonadotropic	6 (16,2%)	7 (18,9%)	9 (21,4%)	10 (18,9%)	9 (25,7%)	11 (26,2%)
Hypergonadotropic	1 (2,7%)	1 (2,7%)	9 (21,4%)	0	7 (20%)	0

In base alla suddivisione per tipo di tumore, in tutte le popolazioni i pazienti con tumore sellare e con tumore a cellule germinali presentavano un numero di deficit endocrini significativamente maggiore ($p < 0,0001$) rispetto a quelli con tumori astrocitari, ependimali ed embrionali.

Non esistevano invece differenze statisticamente significative in termini di numero di difetti endocrini sviluppati nel tempo tra chi era stato sottoposto a radioterapia e chi non lo era stato e il dato veniva confermato nelle 3 coorti (vedi **Figura 7**).

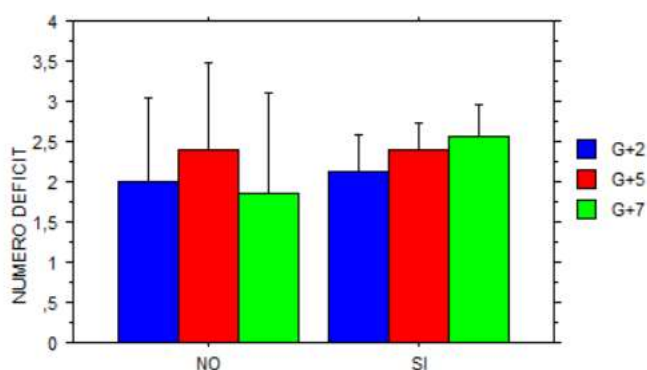


Figura 7. Relazione tra numero di difetti endocrini e radioterapia (si/no) nei pazienti valutati a distanza di 2, 5 e 7 anni dallo stop terapeutico

La prevalenza di fratture nella nostra popolazione era molto bassa in quanto solo 6 pazienti su 138 totali (4,3%) erano andati incontro a fratture traumatiche; le 3 sottopopolazioni erano così suddivise: n=5 (6,8%) in G+2 e n=2, pari al 2,1% e al 2,6% rispettivamente in G+5 e G+7. Non esisteva una tipologia tumore i cui soggetti fratturavano maggiormente in modo statisticamente significativo.

6.5.4. Dati antropometrici

La sintesi dei dati antropometrici è illustrata in **Tabella 10**.

I maschi in generale mostravano una altezza SDS maggiore rispetto alle femmine e questo era riscontrato significativamente nella popolazione valutata a distanza di 5 anni dallo stop terapeutico ($p < 0,05$).

I soggetti delle 3 coorti presentavano una statura inferiore al TG, ma sempre nei suoi limiti e un BMI SDS nella norma, sostanzialmente identico nei due sessi e senza differenze significative nei 3 gruppi.

La misura della circonferenza vita (che identifica l'adiposità centrale) era maggiore nei maschi rispetto alle femmine, significativamente nel gruppo G+7 ($p < 0,05$).

In **Figura 8** sono mostrati la statura e l'indice di massa corporea (entrambi valutati come SDS, cioè corretti per età e sesso) nelle 3 differenti popolazioni in base alla distribuzione per tipo di tumore. Per quanto riguarda l'altezza SDS, i soggetti con pregresso tumore embrionale (medulloblastomi) risultavano essere più bassi,

significativamente ($p < 0,05$) rispetto agli ependimali in G+2 e agli astrocitari in G+5; i pazienti con pregresso tumore sellare (craniofaringioma) presentavano un BMI SDS maggiore rispetto alle altre categorie, in particolare rispetto a quelli con pregresso tumore embrionale ($p < 0,05$ in G+2 e G+5, $p < 0,001$ in G+7).

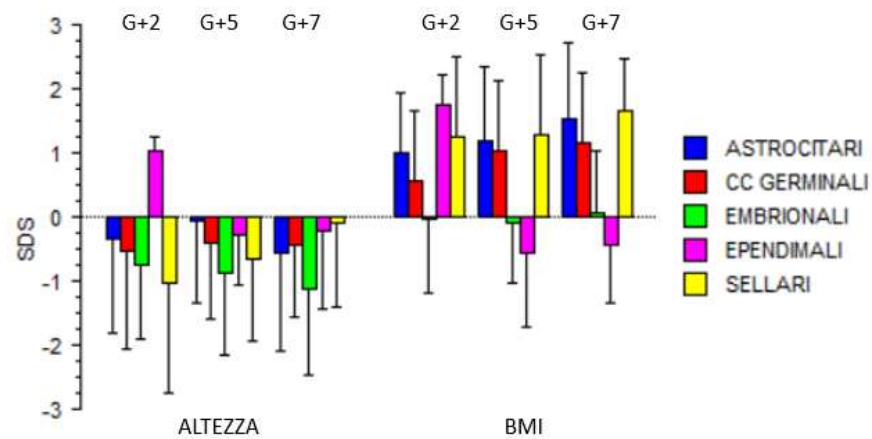


Figura 8. Altezza SDS e BMI SDS in base al tipo di tumore nei 3 gruppi (A= G+2, B=G+5, C=G+7)

Nelle 3 sottopopolazioni non esistevano differenze statisticamente significative in termini di altezza SDS e BMI SDS confrontando soggetti che erano stati sottoposti a radioterapia rispetto a chi non aveva effettuato tale trattamento (vedi **Figura 9**). Solo nei non RT si assisteva ad un progressivo aumento del BMI SDS, ma non significativo.

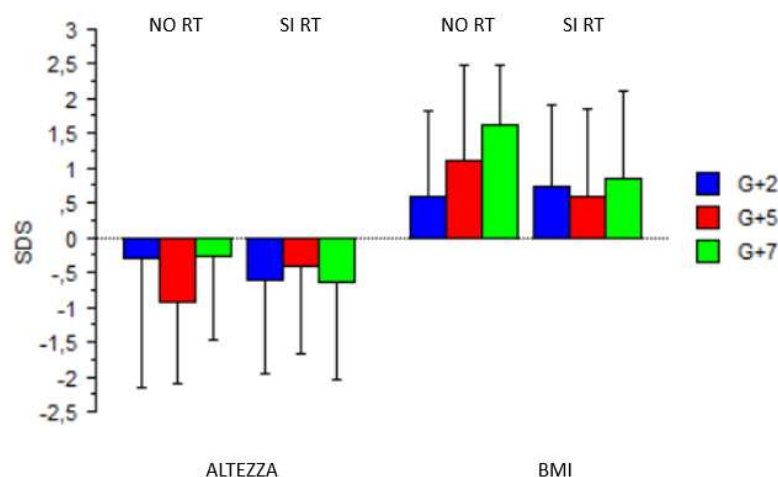


Figura 9. Altezza SDS e BMI SDS in base alla radioterapia nei 3 gruppi (A= G+2, B=G+5, C=G+7)

La distribuzione dello stadio puberale secondo Tanner nelle 3 coorti è rappresentata in **Figura 10**; non esistevano differenze statisticamente significative tra i sessi pur

aumentando la percentuale dei soggetti più maturi (T 5) e riducendosi quella degli impuberi (T1).

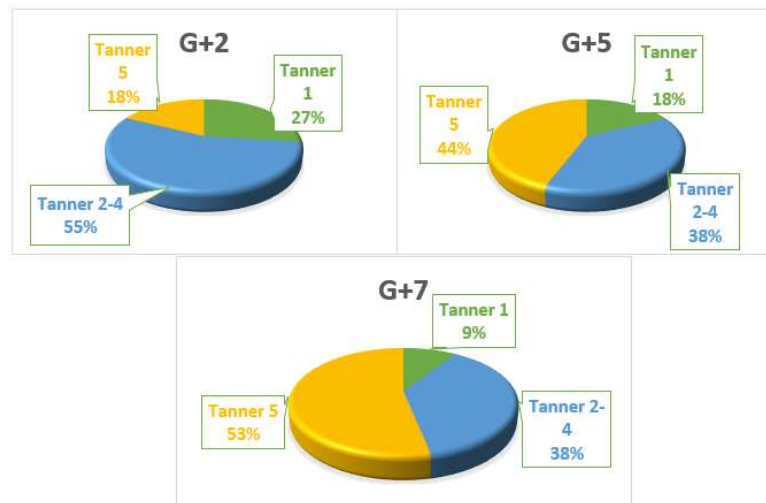


Figura 10. Distribuzione in base allo stadio puberale secondo Tanner (1, 2-4, 5) nei 3 ‘gruppi

L’adiposità viscerale è stata valutata mediante misurazione della circonferenza vita (CV), disponibile nel 55,4% (n=41/74), nel 62,1% (n=59/95) e nel 68,8% (53/77) dei soggetti rispettivamente nei gruppi G+2, +5 e +7 anni; in accordo con le curve dei centili della CV di McCarthy, la popolazione totale è stata suddivisa in “normale” se la CV era < 90° centile e con condizione di “adiposità centrale/viscerale” se la CV era > 90° centile; la prevalenza di tale condizione è mostrata in **Figura 11**. Non esistevano differenze significative di prevalenza tra i sessi (p=0,17 DXA +2 anni, p=0,34 DXA +5 anni e p=9,20 DXA +7 anni), ma nel tempo si assisteva ad una riduzione della % di CV patologica nelle femmine (da 80 a 57%), e ad un aumento nei nei maschi (da 60 a 73%).

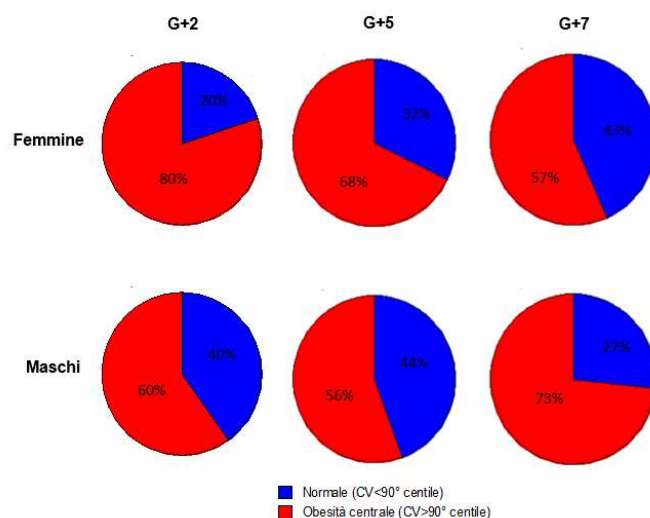


Figura 11. Prevalenza di adiposità centrale nei due sessi nelle 3 popolazioni

Tabella 10. Caratteristiche cliniche ed antropometriche delle 3 popolazioni in studio

	G+2			G+5			G+7		
	TOT (n=74) M ± DS	F (n=37) M ± DS	M (n=37) M ± DS	TOT (n=95) M ± DS	F (n=42) M ± DS	M (n=53) M ± DS	TOT (n=77) M ± DS	F (n=35) M ± DS	M (n=42) M ± DS
Age at DXA (yrs)	12,8 ± 4,2	12,2 ± 4,2	13,5 ± 4,2	14,8 ± 4,3	14,4 ± 4,6	15,2 ± 4,0	16,6 ± 4,2	16,2 ± 4,1	17,0 ± 4,4
Tanner	2,8 ± 1,5	2,9 ± 1,4	2,8 ± 1,5	3,6 ± 1,5	3,7 ± 1,6	3,6 ± 1,5	4,0 ± 1,4	4,1 ± 1,3	3,9 ± 1,4
Height (SD)	-0,5 ± 1,5	-0,7 ± 1,4	-0,4 ± 1,5	-0,5 ± 1,3	-0,8 ± 1,1	-0,2 ± 1,3*	-0,6 ± 1,4	-0,8 ± 1,4	-0,4 ± 1,4
Target height (SD)	-0,3 ± 0,8	-0,2 ± 0,7	-0,3 ± 0,8	-0,3 ± 0,8	-0,3 ± 0,8	-0,3 ± 0,9	-0,3 ± 0,8	-0,2 ± 0,8	-0,3 ± 0,8
BMI SD	0,7 ± 1,2	0,7 ± 1,2	0,7 ± 1,1	0,7 ± 1,3	0,7 ± 1,3	0,6 ± 1,2	0,9 ± 1,3	0,9 ± 1,4	0,9 ± 1,2
Waist circumference (cm) #	78,0 ± 12,8	76,8 ± 14,0	79,0 ± 11,8	77,1 ± 13,2	76,6 ± 12,8	77,7 ± 13,8	82,7 ± 14,1	78,1 ± 13,9	86,2 ± 13,4*

Circonferenza vita misurata nel 55,4% (n=41/74), nel 62,1% (n=59/95) e nel 68,8% (53/77) dei soggetti rispettivamente nei gruppi G+2, +5 e +7 anni

* p<0,05

6.5.5. Mineralizzazione ossea

Mediante l'utilizzo della DXA, tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione densitometrica per la misurazione della densità minerale ossea (BMD) e del contenuto minerale osseo (BMC) al rachide lombare e corpo intero oltre ad analisi della composizione corporea tramite misurazione di massa magra e grassa totale. In n=3 del gruppo G+2, n=1 G+5 e n=3 G+7 erano disponibili solo le misurazioni effettuate al rachide lombare, mentre questi dati non erano presenti per 3 pazienti del gruppo valutato a distanza di 7 anni.

La valutazione della densità minerale ossea mediante DXA è stata effettuata secondo le linee guida stilate dall'International Society for Clinical Densitometry (ISCD) nel 2013^[51] e revisionate nel 2019^[52].

La prevalenza di densità minerale ossea al di sotto della norma per età e sesso (BMD Z-score <-2), ai limiti inferiori della norma per età e sesso (-2 < BMD Z-score < -1) e nella norma (BMD >-1) al rachide lombare e al corpo intero nelle tre popolazioni è mostrata in **Figura 12**. Una LBMD Z-score <-2 si riscontrava nel 18,9%, 11,6% e 16,4% (rispettivamente in G+2vsG+5vsG+7) mentre una TBBMD Z-score <-2 nel 14,1%, 11,7% e 10,7% (G+2vsG+5vsG+7).

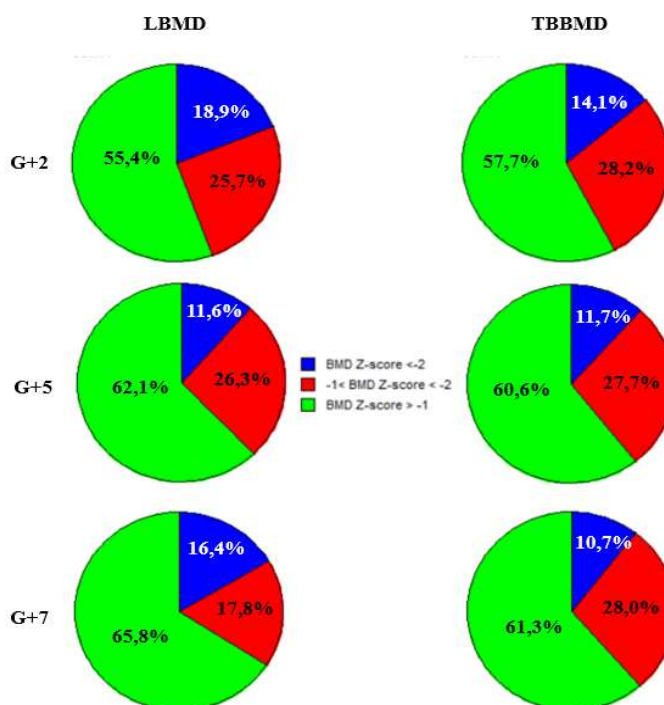


Figura 12. Prevalenza % di BMD ridotta in base ai criteri della ISCD 2013^[51] e 2019^[52] al rachide (LBMD) e corpo intero (TBBMD) nei 3 gruppi

Correlazioni e determinanti di densità minerale ossea

La sintesi dei dati densitometrici ossei nelle due popolazioni è illustrata in **Tabella 11**.

➤ Sesso

Il gruppo G+7 confrontato con G+2 e G+5 mostrava significativamente migliore LBMD ($p < 0,0001$ e $p < 0,05$ rispettivamente per G+2 e G+5), BMAD ($p < 0,05$ per G+2), TBBMD ($p < 0,05$ per G+2), LBMC ($p < 0,0001$ per G+2) e TBBMC ($p < 0,05$ per G+2, significativamente maggiore nei maschi); LBMD Z-score era maggiore in G+5, mentre TBBMD Z-score in G+7, anche se le differenze rispetto alle altre coorti non erano statisticamente significative, anche in relazione al sesso (vedi **Figura 13** e **14**).

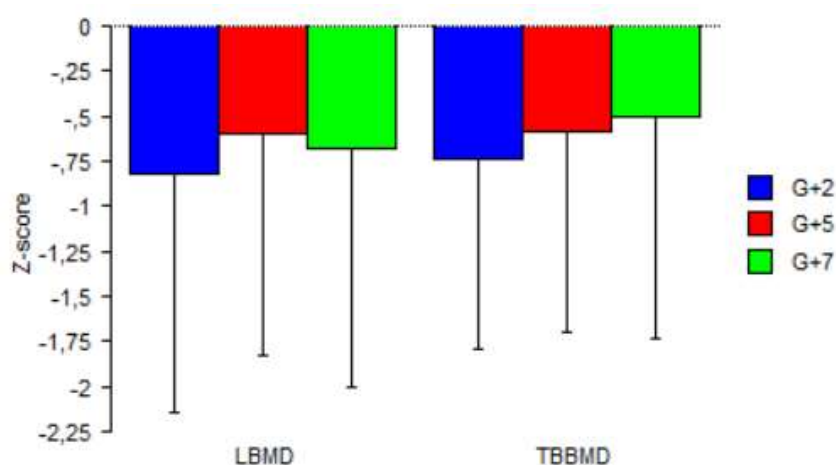


Figura 13. BMD Z-score al rachide lombare (LBMD) e corpo intero (TBBMD) nelle 3 popolazioni

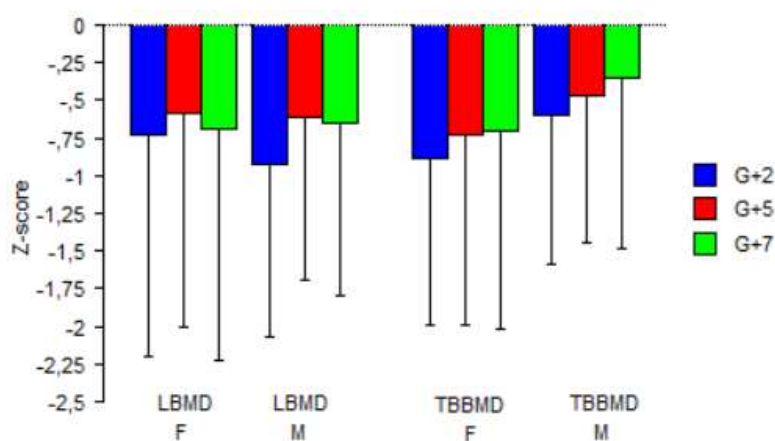


Figura 14. BMD Z-score al rachide lombare (LBMD) e corpo intero (TBBMD) nelle 3 popolazioni, in base al sesso

➤ Diagnosi

La densità minerale ossea risultava essere mediamente nei limiti della norma per età e sesso in ogni categoria tumorale in tutte le popolazioni, sia al rachide lombare che al corpo intero. In merito alle valutazioni effettuate a livello del rachide lombare (**Figura 15**), i soggetti con tumore sellare nel gruppo G+2 risultavano essere i più penalizzati, sebbene non esistevano differenze significative tra i vari tipi di tumore nelle 3 coorti. Emerge la tendenza alla completa normalizzazione dei parametri solo nei tumori sellari, mentre le differenze nel tempo sono attenuate nelle altre tipologie di tumore. A livello del corpo intero (**Figura 16**), i pazienti con tumore embrionale presentavano BMD peggiore rispetto alle altre classi tumorali; in particolare, il BMD risultava significativamente ridotto ($p < 0,05$) nei tumori embrionali rispetto ai tumori a cellule germinali nelle 3 coorti, agli ependimali nella popolazione +2 anni, agli astrocitari in G+5 e ai sellari in G+5 e G+7. Tumori sellari e germinali risultavano normalizzare progressivamente i parametri nel tempo contrariamente agli altri tumori SNC.

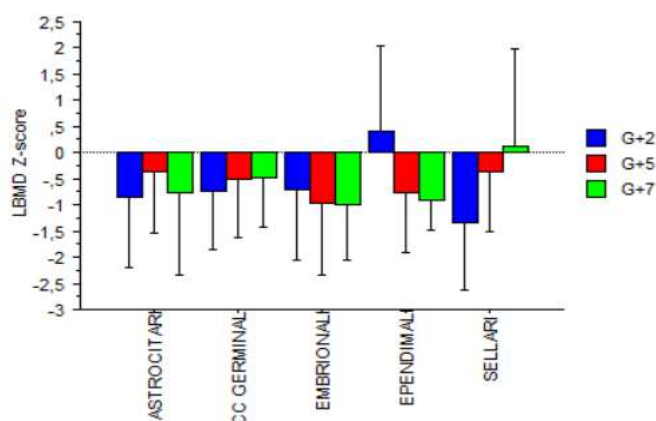


Figura 15. BMD Z-score al rachide lombare (LBMD) nelle 3 popolazioni, in base alla tipologia tumorale

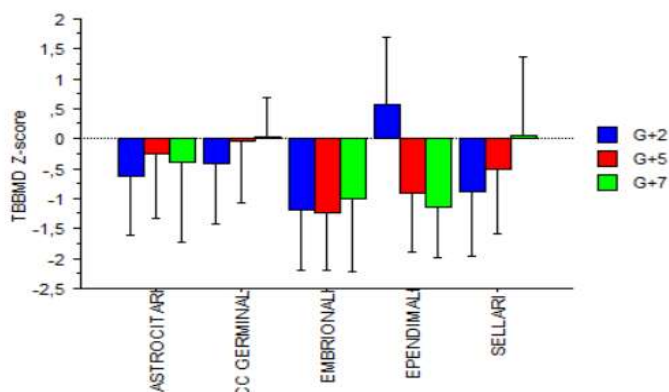


Figura 16. BMD Z-score al corpo intero (TBBMD) nelle 3 popolazioni, in base alla tipologia tumorale

➤ Recidiva di tumore

I soggetti che avevano presentato recidiva di tumore (diagnosticata prima delle valutazioni DXA) mostravano densità minerale ossea al rachide lombare ridotta rispetto a chi non aveva recidivato solo precocemente (trend di significatività in G+2, $p=0,07$); non esistevano differenze rilevanti al corpo intero (vedi **Figura 17**).

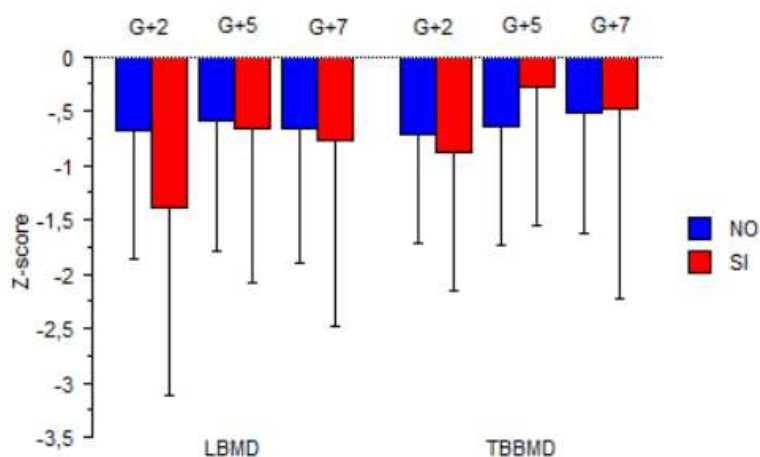


Figura 17. BMD Z-score al rachide lombare (LBMD) e corpo intero (TBBMD) nelle 3 popolazioni, in base alle recidive

➤ Radioterapia

Come evidenziato in **Figura 18**, in tutte le popolazioni, non esistevano differenze statisticamente significative in termini di densità minerale ossea (sia al rachide che al corpo intero) tra i pazienti che erano stati sottoposti a radioterapia e quelli che non l'avevano effettuata.

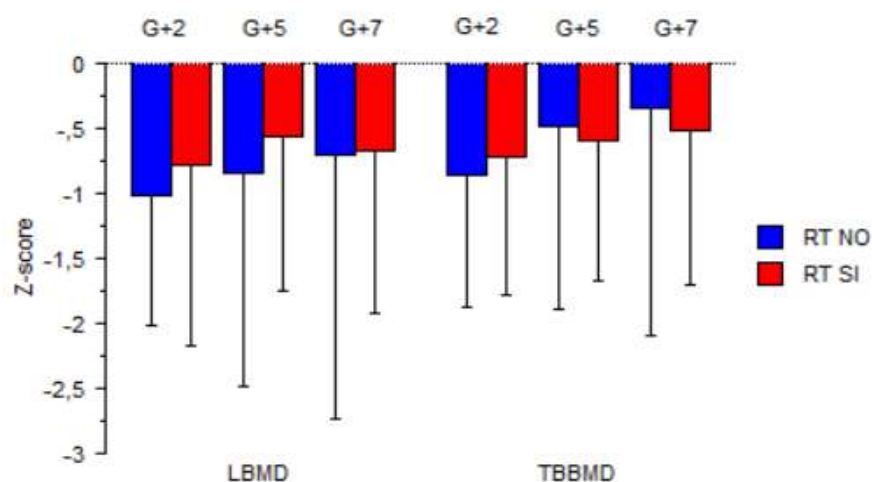


Figura 18. BMD Z-score al rachide lombare (LBMD) e corpo intero (TBBMD) nelle 3 popolazioni, in base alla radioterapia

La differenza invece si evidenziava se si confrontavano i soggetti sottoposti a radioterapia craniospinale (CSRT), in particolare per quanto la valutazione DXA al corpo intero, nelle popolazioni a +5 e +7 anni i pazienti che avevano effettuato CSRT avevano densità minerale ossea significativamente ridotta ($p=0,007$ e $0,02$) rispetto a quelli non radiotrattati; non esistevano differenze riguardo LBMD z-score (vedi **Figura 19**) nonostante un rilievo di maggiore differenziale in G+7.

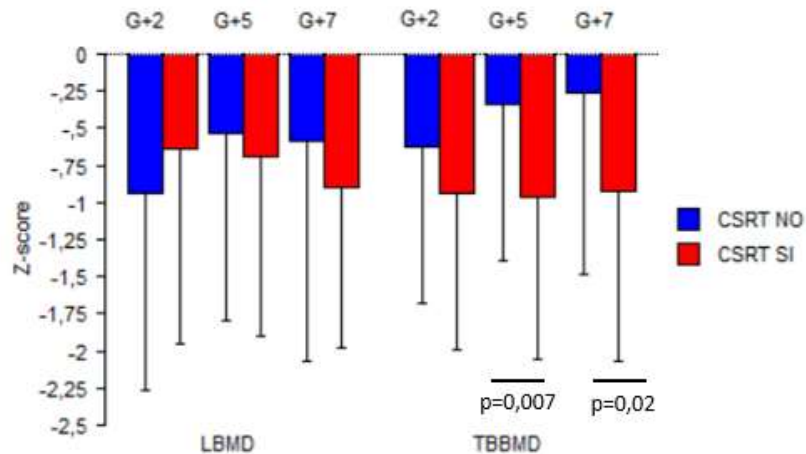


Figura 19. BMD Z-score al rachide lombare (LBMD) e corpo intero (TBBMD) nelle 3 popolazioni, in base alla radioterapia craniospinale

➤ Deficit endocrini

Le **Figure 20 e 21** mostrano l'andamento della densità minerale ossea al rachide e al corpo intero nelle tre popolazioni in relazione al deficit di GH e all'ipogonadismo.

I soggetti con i suddetti deficit ormonali valutati a 2 anni di distanza dallo stop terapeutico mostravano ridotta LBMD Z-score ($p=0,02$ e $p=0,001$ rispettivamente per GHD e ipogonadismo) e TBBMD Z-score ($p=0,01$ e $p=0,065$) rispetto a quelli senza deficit.

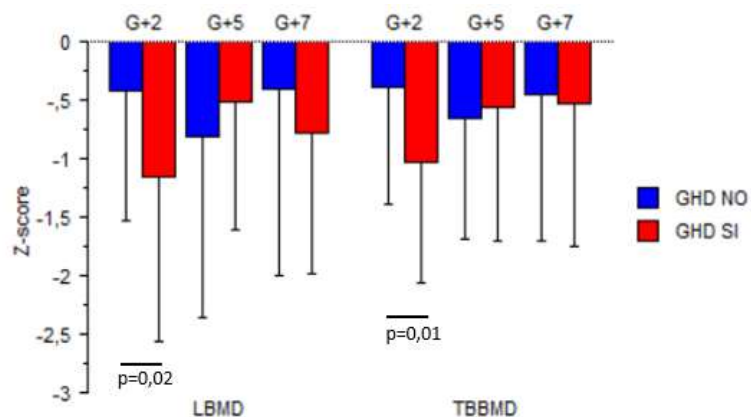


Figura 20. BMD Z-score al rachide lombare (LBMD) e corpo intero (TBBMD) nelle 3 popolazioni, in base al deficit di GH

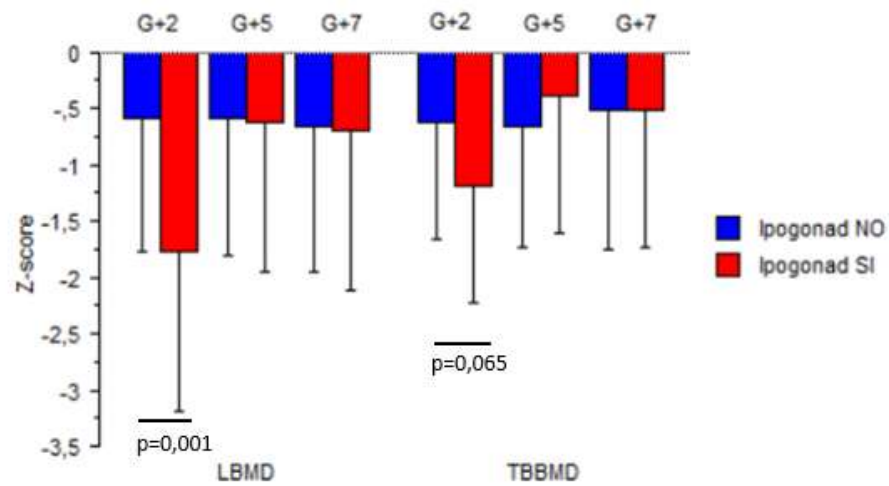


Figura 21. BMD Z-score al rachide lombare (LBMD) e corpo intero (TBBMD) nelle 3 popolazioni, in base all'ipogonadismo

Per quanto riguarda l'insufficienza surrenalica, dividendo le 3 popolazioni in due gruppi in relazione alla terapia steroidea sostitutiva in atto (affetti da insufficienza surrenalica e in terapia con Idrocortisone *versus* soggetti non affetti da insufficienza surrenalica e/o affetti da iposurrenalismo parziale e quindi non sottoposti quotidianamente a terapia steroidea), emergeva che la densità minerale ossea al rachide lombare era ridotta nei pazienti in terapia steroidea sostitutiva rispetto a quelli non in terapia nelle coorti G+2 (in modo significativo) e G+7 (vedi **Figura 22**).

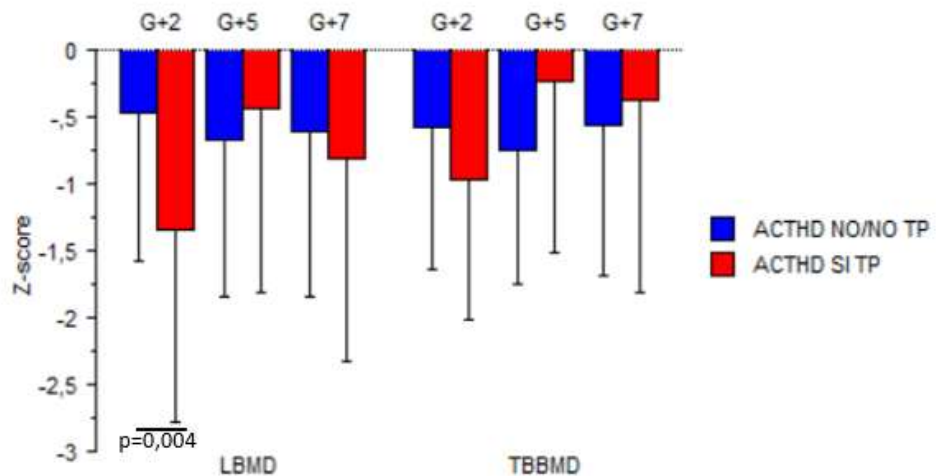


Figura 22. BMD Z-score al rachide lombare (LBMD) e corpo intero (TBBMD) nelle 3 popolazioni, in relazione alla terapia steroidea sostitutiva per insufficienza surrenalica centrale totale

➤ Fratture

Con il limite di una bassa numerosità di soggetti fratturati (fratture riferite da trauma) nelle tre popolazioni non esistevano differenze statisticamente significative di BMD Z-score al rachide lombare e al corpo intero tra i soggetti che avevano presentato fratture e quelli che non ne avevano avute (vedi **Figura 23**). Una paziente nel gruppo G+7 affetta da astrocitoma e con obesità severa (BMI 40,1 kg/m²) aveva presentato una frattura (tibiale) e mostrava BMD elevata sia al rachide lombare che al corpo intero (+2,3 e +2,9 Z-score rispettivamente). Non è stato eseguito screening per la ricerca di fratture vertebrali subcliniche.

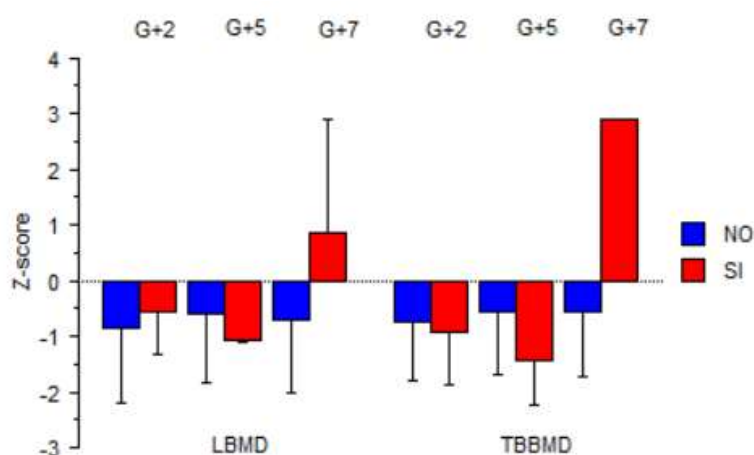


Figura 23. BMD Z-score al rachide lombare (LBMD) e corpo intero (TBBMD) nelle 3 popolazioni, in relazione alle fratture

È stato inoltre analizzato il contenuto minerale osseo (BMC) (vedi **Tabella 11**): al rachide non esistevano differenze significative tra i sessi in entrambe le popolazioni, mentre al corpo intero le femmine presentavano contenuto minerale osseo significativamente ridotto rispetto ai maschi in tutte e 3 le popolazioni ($p < 0.05$).

Tabella 11. Valutazione densitometrica ossea delle 3 popolazioni in studio

	G+2			G+5			G+7		
	TOT (n=74) M ± DS	F (n=37) M ± DS	M (n=37) M ± DS	TOT (n=95) M ± DS	F (n=42) M ± DS	M (n=53) M ± DS	TOT (n=77) M ± DS	F (n=35) M ± DS	M (n=42) M ± DS
LBMD (g/cm²)	0,828 ± 0,190	0,824 ± 0,193	0,832 ± 0,193	0,924 ± 0,219*	0,941 ± 0,250	0,911 ± 0,193	0,991 ± 0,211**	0,993 ± 0,211	0,989 ± 0,214
LBMD Z-score	-0,8 ± 1,3	-0,7 ± 1,5	-0,9 ± 1,2	-0,6 ± 1,2	-0,6 ± 1,4	-0,6 ± 1,1	-0,7 ± 1,3	-0,7 ± 1,5	-0,7 ± 1,1
TBBMD (g/cm²)[^]	0,757 ± 0,154	0,726 ± 0,135	0,790 ± 0,168	0,823 ± 0,167	0,794 ± 0,183	0,848 ± 0,150	0,868 ± 0,164*	0,816 ± 0,156	0,914 ± 0,161
TBBMD Z-score[§]	-0,7 ± 1,1	-0,9 ± 1,1	-0,6 ± 1,0	-0,6 ± 1,1	-0,7 ± 1,3	-0,5 ± 1,0	-0,5 ± 1,2	-0,7 ± 1,3	-0,3 ± 1,1
LBMC (g)	33,0 ± 15,8	29,8 ± 14,4	36,2 ± 16,7	40,2 ± 17,7	38,7 ± 18,2	41,4 ± 17,3	45,2 ± 18,3**	41,0 ± 15,7	48,7 ± 19,7
TBBMC (g)[°]	1190,2 ± 502,1	1051,3 ± 348,9	1341,9 ± 572,9*	1377,6 ± 511,7	1232,7 ± 482,8	1505,6 ± 507,6*	1473,3 ± 473,3*	1272,0 ± 371,3	1653,8 ± 487,3*

*p<0,05, **p<0,0001

LBMD=lumbar (L1-L4) bone mineral density; TBBMD=total body bone mineral density; LBMC=lumbar (L1-L4) bone mineral content; TBBMC=total body mineral content

[^]TBBMD non disponibile in 41 soggetti (5 in G+2, 14 in G+5, 22 in G+7, soggetti adulti e quindi non disponibile il dato);

[§]TBBMD Z-score non disponibile in 6 soggetti (3 in G+2, 1 in G+5, 2 in G+7);

[°]TBBMC non disponibile in 41 soggetti (5 in G+2, 14 in G+5, 22 in G+7)

6.5.6. Composizione corporea

Mediante l'uso della DXA, tutti i soggetti sono stati sottoposti ad analisi della composizione corporea, in particolare della massa grassa totale (FM) % e in kg e della massa magra totale (LM) in Kg (vedi **Tabella 12**). Per 8 soggetti (3 in G+2 e G+5 e 2 in G+7) non erano disponibili dati in quanto non sottoposti a valutazioni al corpo intero.

Nelle 3 popolazioni studiate (vedi **Figura 24**), la percentuale di massa grassa totale era elevata (pari al 40%, identica nei 3 gruppi), significativamente maggiore nelle femmine rispetto ai maschi ($p < 0,05$ in G+2, $p < 0,0001$ in G+5 e G+7).

Come illustrato in **Figura 25**, non esistevano differenze tra i sessi per quanto riguarda la massa grassa assoluta (misurata in Kg); al contrario, i soggetti di sesso maschile mostravano invece una quantità di massa magra totale significativamente maggiore rispetto a quelli di sesso femminile, nelle 3 coorti ($p < 0,05$).

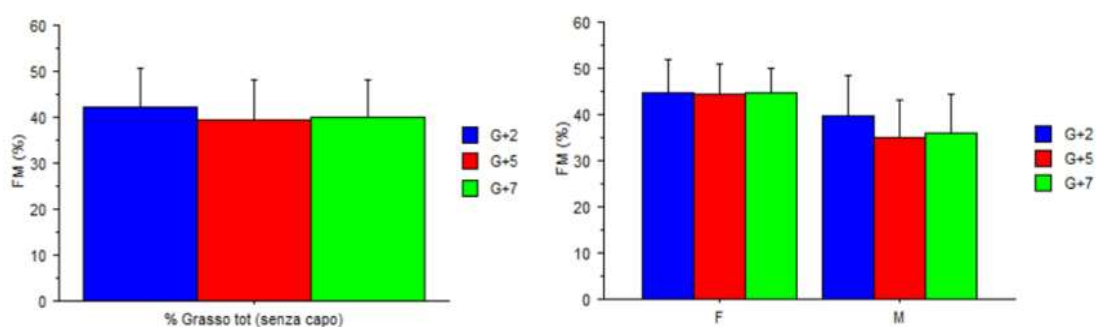


Figura 24. Massa grassa totale % (FM%) nelle 3 popolazioni (a sinistra) e in base al sesso (a destra)

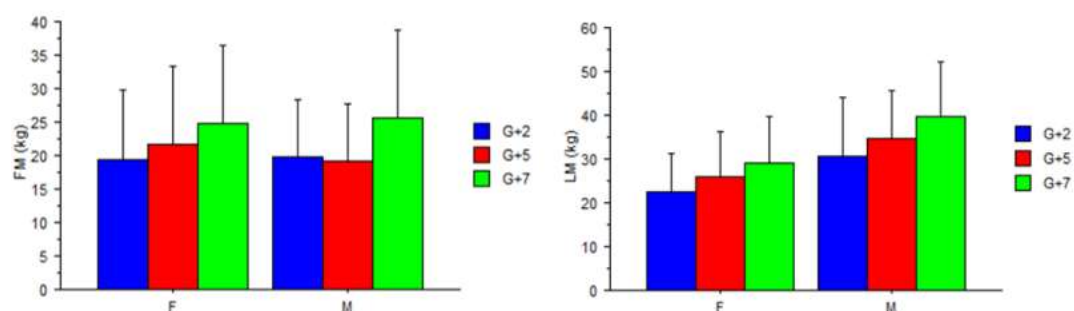


Figura 25. Massa grassa (FM, a sinistra) e magra (LM, a destra) totale (misurata in kg) nelle 3 popolazioni, in base al sesso

Tabella 12. Composizione corporea valutata mediante DXA delle 3 popolazioni in studio

	G+2			G+5			G+7		
	TOT (n=74) M ± DS	F (n=37) M ± DS	M (n=37) M ± DS	TOT (n=95) M ± DS	F (n=42) M ± DS	M (n=53) M ± DS	TOT (n=77) M ± DS	F (n=35) M ± DS	M (n=42) M ± DS
FM (%)	42,2 ± 8,3	44,6 ± 87,2*	39,7 ± 8,7	39,2 ± 8,7	44,5 ± 6,5**	35,1 ± 8,0	39,9 ± 8,3	44,7 ± 5,4**	35,9 ± 8,3
FM (Kg)	19,61 ± 9,47	19,45 ± 10,44	19,78 ± 8,52	20,31 ± 10,02	21,76 ± 11,61	19,14 ± 8,48	25,33 ± 12,29	24,86 ± 11,55	25,72 ± 13,00
LM (Kg)	26,47 ± 11,97	22,48 ± 8,82	30,57 ± 13,45*	30,71 ± 11,62	25,89 ± 10,40	34,59 ± 11,17*	34,82 ± 12,78	29,14 ± 10,40	39,53 ± 12,75*

*p<0,05, **p<0,0001

FM=fat mass; LM=lean mass. FM (% e kg) e LM non disponibili in 8 soggetti (3 in G+2, 3 in G+5, 2 in G+7)

In merito alla distribuzione per tipo di tumore (vedi **Figura 26**), nelle tre popolazioni la massa grassa era più elevata nei pazienti affetti da tumore sellare, in modo significativo rispetto ai tumori embrionali ($p<0,05$), i quali presentavano massa grassa significativamente ridotta se paragonati anche ai tumori a cellule germinali e astrocitari ($p<0,05$). Per quanto riguarda la massa magra, i pazienti con tumore a cellule germinali mostravano massa magra significativamente maggiore rispetto ai soggetti con tumori embrionali ($p<0,0001$), ependimali e astrocitari ($p<0,05$).

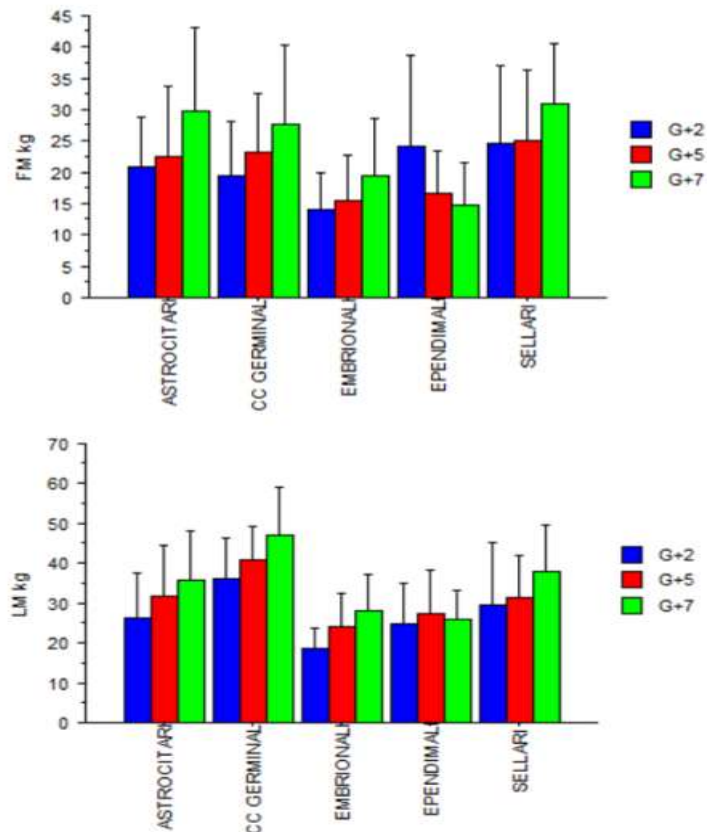


Figura 26. Massa grassa (FM, in alto) e magra (LM, in basso) totale (misurata in kg) nelle 3 popolazioni, in base alla classificazione tumorale

In merito alla radioterapia, massa grassa e magra totale in Kg nelle 3 popolazioni non differivano nei pazienti che erano stati sottoposti a trattamento radioterapico, mentre invece risultava fattore di rischio la radioterapia craniospinale (CSRT, vedi **Figura 27**), in quanto nelle 3 popolazioni dei soggetti che avevano effettuato la CSRT la massa grassa era ridotta (in modo significativo in G+5 e G+7, $p<0,05$) e lo era altresì la massa magra, anche se non significativamente.

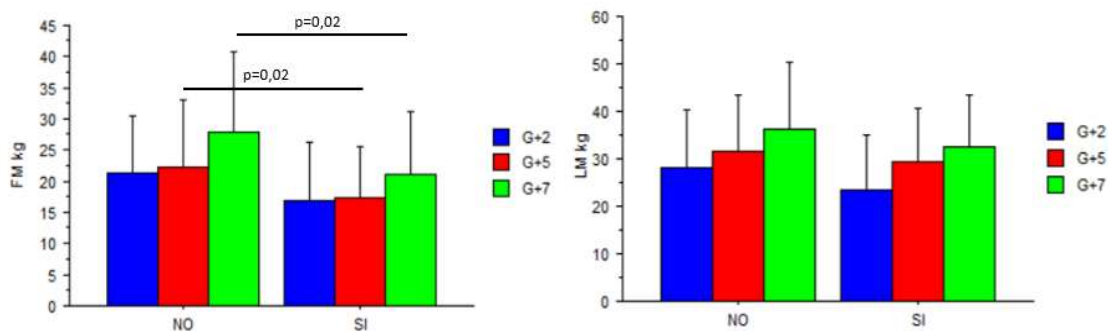


Figura 27. Massa grassa (FM, a sinistra) e magra (LM, a destra) totale (misurata in kg) nelle 3 popolazioni, in base alla radioterapia craniospinale (CSRT no/si)

Come mostrato in **Figura 28 e 29**, i pazienti con deficit di GH (GHD) e ipogonadismo presentavano massa grassa e massa magra maggiori rispetto ai soggetti senza deficit, in particolare la differenza era significativa per i soggetti con ipogonadismo nelle popolazioni valutate a distanza di 2 e 5 anni dallo stop terapeutico.

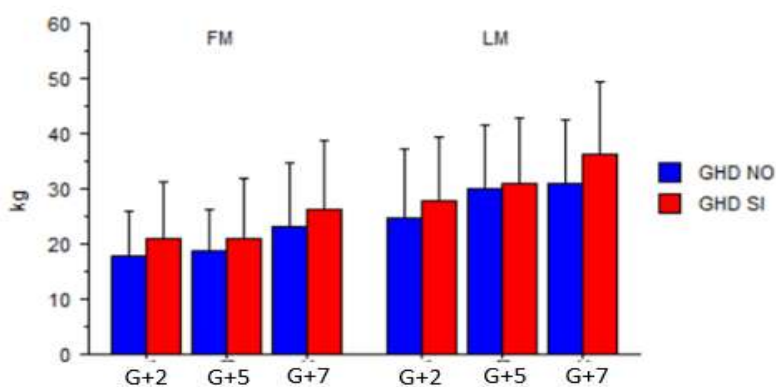


Figura 28. Massa grassa (FM, a sinistra) e magra (LM, a destra) totale (misurata in kg) nelle 3 popolazioni, in base al deficit di GH (GHD no/si)

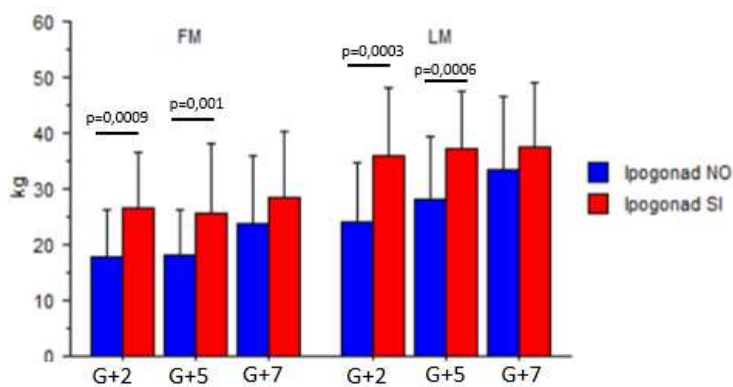


Figura 29. Massa grassa (FM, a sinistra) e magra (LM, a destra) totale (misurata in kg) nelle 3 popolazioni, in base all'ipogonadismo (no/si)

6.5.7. Correlazioni

Sono state analizzate le correlazioni tra parametri densitometrici ossei e fattori di rischio oncologici, iatrogeni, antropometrici e/o metabolici, illustrati in **Tabella 13**.

Le relazioni più forti si evidenziavano tra la densità minerale ossea corretta per età e sesso (BMD Z-score) e l'altezza SDS ($p < 0,0001$), in particolar modo per quanto riguarda la valutazione al corpo intero.

L'età allo stop terapeutico correlava più fortemente, in maniera significativa e con relazione inversa con il BMD Z-score al rachide lombare nelle 3 popolazioni.

La relazione tra misure di composizione corporea (massa grassa e massa magra) e BMD Z-score era significativa al corpo intero, soprattutto nei gruppi valutati a distanza di 5 e 7 anni dal termine delle terapie.

Tabella 13. Correlazioni tra BMD Z-score al rachide lombare e corpo intero e fattori di rischio nelle 3 popolazioni in studio

	LBMD Z-score			TBBMD Z-score		
	G+2	G+5	G+7	G+2	G+5	G+7
Età allo stop tp	-0,408*	-0,199*	-0,257*	-0,259*	0,075	-0,074
Altezza SDS	0,568**	0,367*	0,374*	0,655**	0,488**	0,486**
Tanner	-0,230*	-0,020	-0,114	-0,048	0,201*	0,056
N° deficit ormonali	-0,319*	0,134	0,083	-0,211	0,219*	0,153
Massa grassa (kg)	-0,019	0,186 [†]	-0,054	0,136	0,559**	0,418*
Massa magra (kg)	-0,077	0,103	0,105	0,231*	0,470**	0,483**

*p<0.05 **p<0.0001 †p=0.06 (trend significatività)

6.5.8. Analisi di regressione

Sono state successivamente eseguite analisi di regressione multivariata per valutare i modelli più predittivi di densità minerale ossea corretta per età e sesso al rachide lombare e al corpo intero.

Come illustrato in **Tabella 14**, a livello del rachide lombare, la densità minerale ossea (LBMD Z-score) risultava predetta direttamente dall'altezza in G+2 e inversamente dall'età allo stop terapeutico nei 3 gruppi, dopo correzione per numero di deficit ormonali, massa grassa e massa magra; il corpo intero (TBBMD Z-score) era invece predetto direttamente dall'altezza SDS in G+2, dalla massa grassa in G+5, dalla massa magra nelle 3 popolazioni e inversamente dall'età allo stop terapeutico nei 3 gruppi, dopo correzione per numero di deficit ormonali.

Tabella 14. Analisi di regressione multivariata nelle 3 popolazioni in studio

	LBMD Z-Score								
	β stand.			P value			Adj.R ²		
	G+2	G+5	G+7	G+2	G+5	G+7	G+2	G+5	G+7
<u>Età allo stop tp</u>	-0,514	-0,434	-0,429	0,0164	0,0121	0,0103			
<u>Numero deficit</u>	-0,123	0,185	0,133	ns	ns	ns			
<u>Altezza SDS</u>	0,331	0,195	0,233	0,0263	ns	ns	0,388 p<0,0001	0,180 p=0,0005	0,172 p=0,0037
<u>Massa grassa</u>	0,097	0,163	-0,171	ns	ns	ns			
<u>Massa magra</u>	0,234	0,195	0,328	ns	ns	ns			

	TBBMD Z-score								
	β stand.			P value			Adj.R ²		
	G+2	G+5	G+7	G+2	G+5	G+7	G+2	G+5	G+7
<u>Età allo stop tp</u>	-0,753	-0,496	-0,483	0,0001	0,0003	0,0007			
<u>Numero deficit</u>	-0,117	0,097	0,083	ns	ns	ns			
<u>Altezza SDS</u>	0,248	0,164	0,125	0,0549	ns	ns	0,534 p<0,0001	0,505 p<0,0001	0,411 p<0,0001
<u>Massa grassa</u>	0,028	0,417	0,056	ns	<0,0001	ns			
<u>Massa magra</u>	0,785	0,495	0,660	<0,0001	0,0009	<0,0001			

6.6. RISULTATI STUDIO LONGITUDINALE

Una coorte di pazienti che avevano effettuato 3 valutazioni densitometriche a distanza di 2, 5 e 7 anni dallo stop terapeutico è stata analizzata longitudinalmente.

Sono stati selezionati 26 pazienti con entrambe le analisi, 9 di sesso femminile (35%) e 14 di sesso maschile (65%), le cui principali caratteristiche generali, antropometriche e densitometriche sono elencate nella **Tabella 15**.

La tipologia tumorale maggiormente rappresentata era il tumore embrionale (n=9, 35%), seguita dai tumori a cellule germinali (n=8, 31%) e astrocitari (n=6, 23%); i tumori sellari (n=3, 11%) erano in misura minore (vedi **Figura 30**). Cinque soggetti (19%) erano andati incontro a recidiva durante la loro storia tumorale.

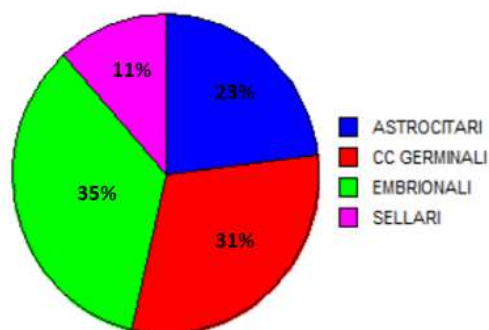


Figura 30. Distribuzione in base al tipo di tumore dei soggetti dello studio longitudinale

La radioterapia era stata effettuata nella quasi totalità dei soggetti (25/26, pari al 96%) ed in particolare 13 soggetti (52% dei pazienti radiotrattati) erano stati sottoposti a radioterapia craniospinale, affetti da tumori embrionali in 9 casi su 13.

Tutti i pazienti avevano sviluppato almeno un difetto endocrino durante il periodo di osservazione e come atteso il numero di difetti mediamente aumentava nel tempo.

I soggetti in studio alla valutazione effettuata a distanza di 2 anni dallo stop terapeutico presentavano altezza SDS ridotta ($p < 0,0001$), BMI SDS e circonferenza vita inferiori ($p < 0,05$) rispetto alle 2 valutazioni successive.

L'età media di valutazione era 13,7 anni quando valutati a distanza di 2 anni, 16,5 anni a +5 anni e 18,5 anni a +7 anni dallo stop terapeutico; non esisteva differenza statisticamente significativa tra i sessi. Lo stadio puberale 1 di Tanner era presente nel 27% dei soggetti alla prima valutazione, mentre alla misurazione a distanza di 7 anni dallo stop terapeutico tutti i soggetti avevano avviato la pubertà e il 62% era in stadio puberale adulto.

Tabella 15. Principali caratteristiche cliniche, antropometriche e densitometriche dei 26 pazienti in studio longitudinale

	G+2	G+5	G+7
Age at DXA (yrs, M±SD)	13,7 ± 3,4	16,5 ± 3,6	18,5 ± 3,5
Hormonal defects (n ± SD)	2,7 ± 1,7	3,3 ± 1,3	3,4 ± 1,4
Height SDS (M±SD)	-1,0 ± 1,4**	-0,5 ± 1,3	-0,6 ± 1,2
BMI SDS (M±SD)	0,6 ± 1,1*	0,9 ± 1,0	1,1 ± 1,1
Waist circumference ((M±SD, cm) #	77,4 ± 7,4*	81,6 ± 9,6	84,6 ± 11,2
Tanner	2,9 ± 1,4**	4,1 ± 1,1	4,5 ± 0,8
LBMD Z-score (M±SD)	-1,05 ± 1,58*	-0,69 ± 1,22	-0,78 ± 1,29
TBBMD Z-score (M±SD)	-0,93 ± 1,10*	-0,61 ± 1,16	-0,40 ± 1,34
Fat mass (M±SD, %)	40,94 ± 8,97*	37,91 ± 8,36	38,26 ± 8,11
Fat mass (M±SD, Kg)	18,81 ± 6,82	21,94 ± 8,20*	27,50 ± 11,19**
Lean mass (M±SD, Kg)	27,73 ± 11,02**	35,83 ± 10,74	40,95 ± 10,25

*p<0,05, **p<0,0001

#Circonferenza vita misurata nel 40% (n=10) dei soggetti in studio longitudinale

LBMD=lumbar (L1-L4) bone mineral density; TBBMD=total body bone mineral density

Per quanto riguarda la valutazione dei parametri densitometrici ossei, come mostrato in **Figura 31**, la prevalenza % di densità minerale ossea (BMD) al di sotto della norma (Z-score <-2) si riduceva progressivamente nel tempo per quanto riguardava la valutazione al corpo intero, mentre rimaneva pressoché stabile la % sotto -2 Z-score al rachide: si riduceva, invece, la quota nei limiti inferiori della norma.

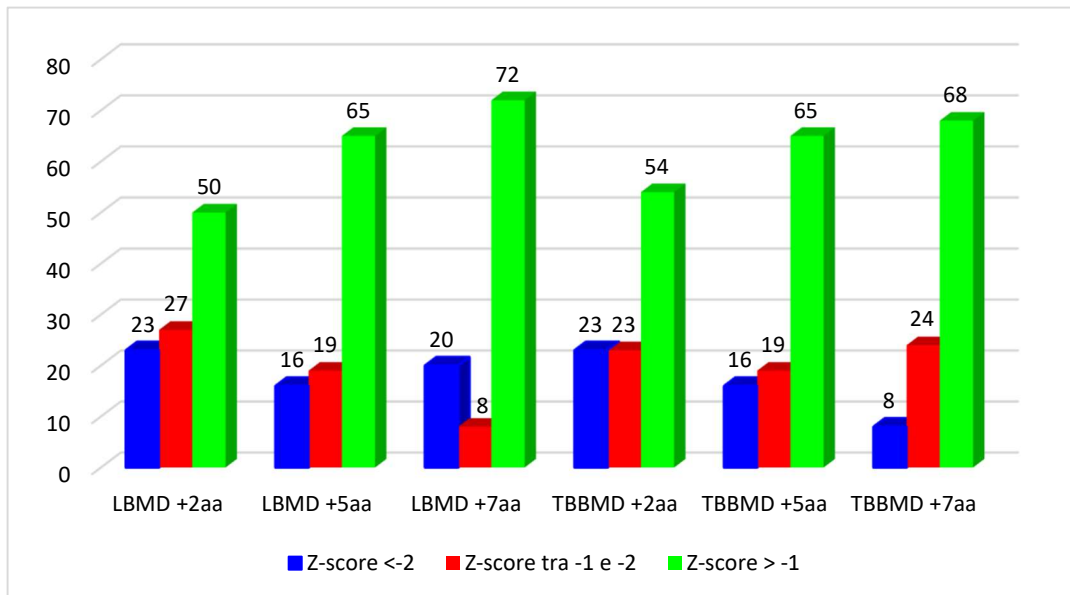


Figura 31. Prevalenza % di BMD ridotta in base ai criteri della ISCD 2013^[51] al rachide e corpo intero nella popolazione in studio longitudinale

Come illustrato in **Figura 32**, il BMD Z-score al rachide lombare valutato a distanza di 2 anni dal termine delle terapie era significativamente ridotto rispetto alla valutazione a +5 anni; al corpo intero (vedi **Figura 33**) si assisteva ad un progressivo miglioramento statisticamente significativo nel tempo dei valori di densità minerale ossea.

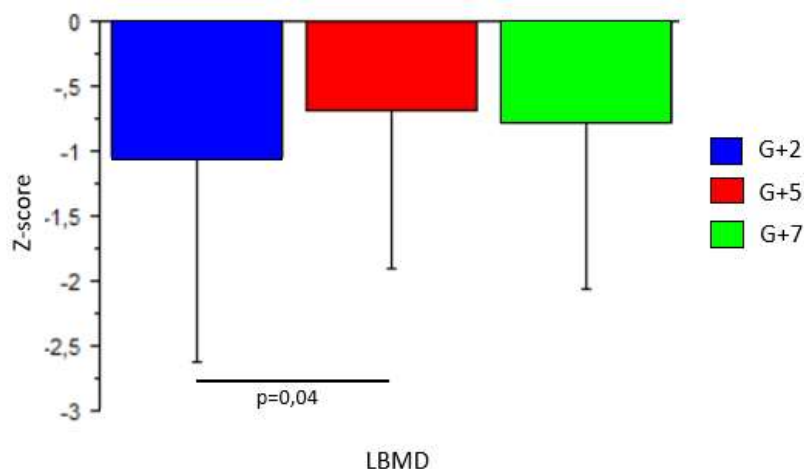


Figura 32. BMD Z-score al rachide lombare nelle 3 valutazioni longitudinali

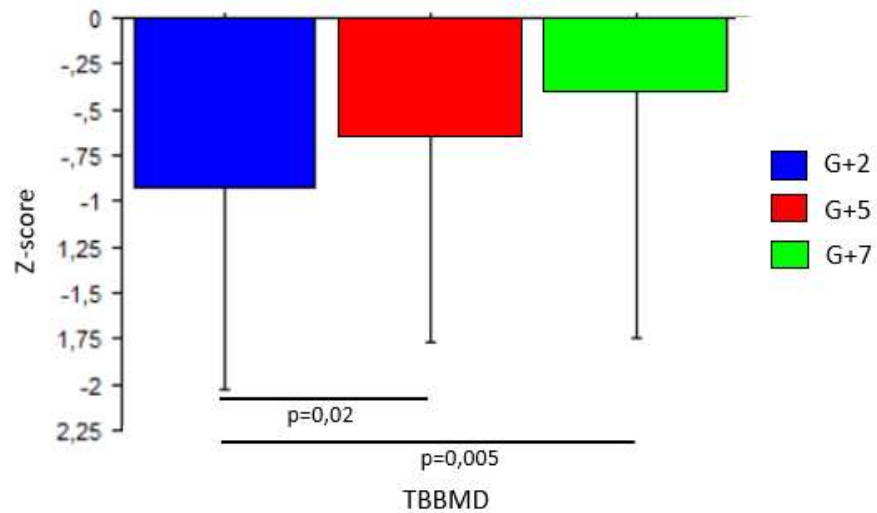


Figura 33. BMD Z-score al corpo intero nelle 3 valutazioni longitudinali

Per quanto riguarda la distribuzione in base al tipo di tumore (vedi **Figure 34 e 35**), i pazienti con mineralizzazione ossea più compromessa erano quelli affetti da tumore sellare (con i limiti di piccolo numero), in particolare al corpo intero la densità minerale ossea si manteneva stabile nelle 3 valutazioni (seppure nei limiti inferiori della norma) e non si assisteva ad un recupero persistente al rachide (miglioramento in +5 e nuova riduzione a +7). I soggetti affetti da pregresso tumore a cellule germinali incrementavano nel tempo in maniera significativa il BMD Z-score ad entrambi i distretti, gli astrocitari solo al corpo intero. In sintesi il distretto più compromesso fino a +7 risultava il rachide, salvo nei soggetti con germinoma.

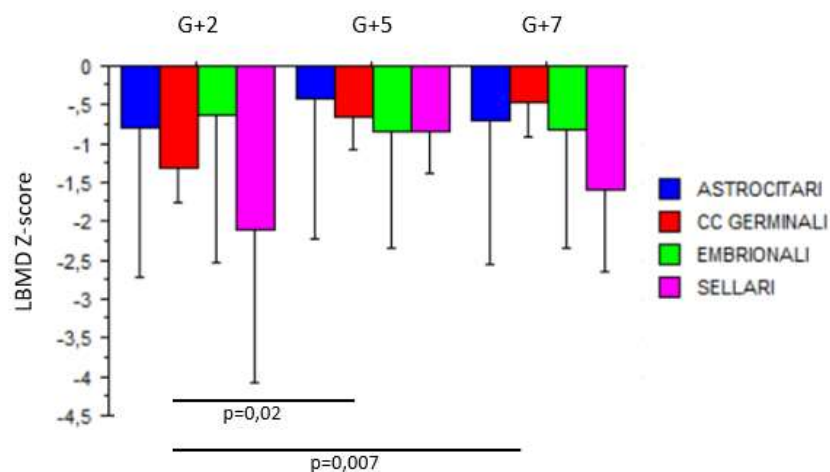


Figura 34. BMD Z-score al rachide lombare nelle 3 valutazioni longitudinali, in relazione al tipo di tumore

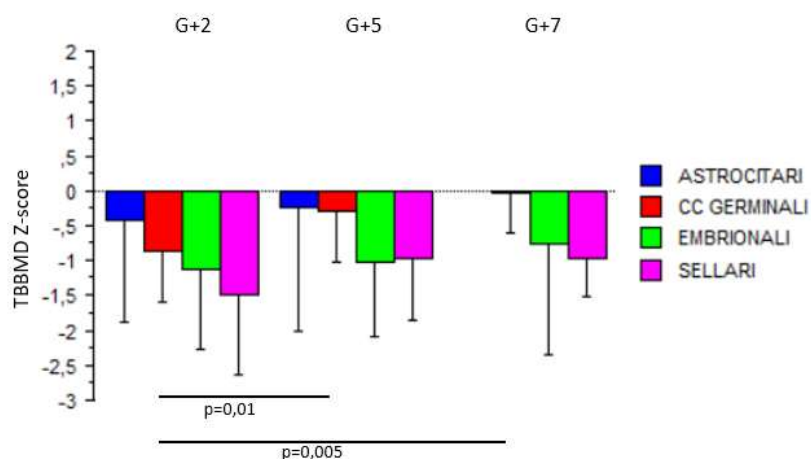


Figura 35. BMD Z-score al corpo intero nelle 3 valutazioni longitudinali, in relazione al tipo di tumore

La radioterapia non modificava nel tempo in modo significativo la densità minerale ossea in entrambi i distretti; al contrario, in merito alla radioterapia craniospinale, a livello del corpo intero si evidenziava un miglioramento della mineralizzazione ossea sia nei pazienti radiotrattati che in quelli non sottoposti a questo trattamento (per questi ultimi l'incremento era significativo, $p=0,03$, vedi **Figura 36**).

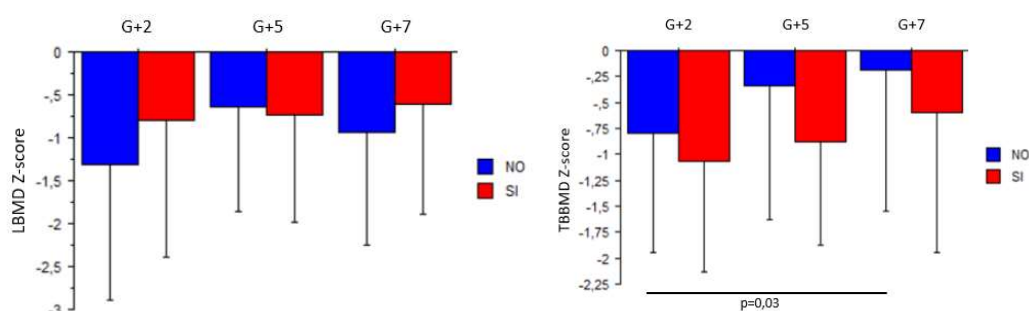


Figura 36. BMD Z-score al rachide lombare (a sinistra) e al corpo intero (a destra) nelle 3 valutazioni longitudinali, in relazione alla radioterapia craniospinale (si/no)

La prevalenza di fratture nella nostra popolazione valutata longitudinalmente era del 7,7% ($n=2/26$): un soggetto con frattura del polso in età infantile, prima della diagnosi di tumore, e l'altro con frattura tibiale all'età di 15 anni, a 5 anni di distanza dallo stop terapeutico.

Riguardo la composizione corporea (vedi **Tabella 15**), la massa grassa % era significativamente maggiore alla valutazione a 2 anni di distanza dal termine delle terapie rispetto alle analisi successive. La massa grassa e magra in termini assoluti (in Kg), invece, aumentavano significativamente nel tempo ($p<0,0001$).

La **Tabella 16** mostra le analisi di regressione multivariata effettuate sui pazienti dello studio longitudinale (a +7 anni dall'OT) per valutare i modelli più predittivi di densità minerale ossea corretta per età e sesso al rachide lombare e al corpo intero.

La densità minerale ossea al rachide lombare (LBMD Z-score) risultava predetta direttamente dallo stadio puberale di Tanner e dal numero di deficit ormonali (quest'ultimo con un trend di significatività) e inversamente dall'età allo stop terapeutico e dalla massa grassa % ($R^2=0,411$, $p=0,0230$), dopo correzione per GHD si/no a 2 anni dall'OT, altezza SDS e massa magra in kg; il corpo intero (TBBMD Z-score) era invece predetto direttamente dal numero di deficit ormonali e dalla massa magra in kg e inversamente dall'età allo stop terapeutico ($R^2=0,557$, $p=0,0023$), dopo correzione per GHD si/no a 2 anni dall'OT, altezza SDS, stadio puberale di Tanner e massa grassa %.

Tabella 16. Analisi di regressione multivariata nelle 3 popolazioni in studio

LBMD Z-Score G+7			
	β stand.	P value	Adj.R ²
<u>Età allo stop tp</u>	-0,520	0,0015	
<u>Numero deficit</u>	0,397	0,0806	
GHD <u>si/no</u> +2aa	-0,203	ns	
<u>Altezza SDS</u>	0,111	ns	0,411 p=0,0230
Tanner	0,649	0,0305	
Massa <u>grassa</u> %	-0,087	0,0108	
Massa <u>magra</u> kg	0,001	ns	

TBBMD Z-score G+7			
	β stand.	P value	Adj.R ²
<u>Età allo stop tp</u>	-0,429	0,0023	
<u>Numero deficit</u>	0,378	0,0565	
GHD <u>si/no</u> +2aa	-0,174	ns	
<u>Altezza SDS</u>	0,165	ns	0,557 p=0,0023
Tanner	0,404	ns	
Massa <u>grassa</u> %	-0,037	ns	
Massa <u>magra</u> kg	0,001	0,0600	

Quando nelle analisi multivariate si aggiunge la variabile BMD Z-score alla valutazione a 2 anni, scompaiono le precedenti significatività e la BMD Z-score al rachide lombare a 7 anni risulta predetta direttamente solo dalla densità minerale ossea a +2 anni ($R^2=0,655$, $p=0,001$ per corpo intero e $R^2=0,757$, $p<0,0001$), confermando la relazione diretta tra la mineralizzazione ossea misurata a distanza di 2 anni dal termine delle terapie e quella analizzata successivamente.

6.7. DISCUSSIONE

L'obiettivo principale del nostro studio era quello di valutare la mineralizzazione ossea e la composizione corporea mediante DXA in una popolazione di soggetti affetti da esclusivo tumore cerebrale in età pediatrica a distanza ben definite (2, 5 e 7 anni) dal termine delle terapie oncologiche, avvenute a partire dai primi anni '90 e fino al 2016. In letteratura ad oggi esistono pochi studi trasversali in merito e la maggior parte di essi sono stati condotti in coorti leucemiche o miste, effettuati su un numero esiguo di pazienti valutati a distanze variabili dal termine delle terapie effettuate; ancora meno sono gli studi longitudinali.

Nel nostro studio abbiamo provato ad applicare una valutazione standardizzata per monitorare questi pazienti in assenza di chiare linee guida pubblicate e per fare ciò abbiamo valutato un'ampia popolazione di soggetti affetti solo da neoplasie centrali afferenti ad unico Centro, studiata mediante 3 valutazioni temporali ben definite e selezionate in base allo stop terapia, a +2, +5 e +7 anni; le nostre 3 coorti risultavano omogenee per sesso, tipologia tumorale, trattamenti ricevuti (sia singolarmente che combinati) e numero di difetti ormonali acquisiti e così ottenute sono risultate sovrapponibili e quindi confrontabili tra di loro; inoltre, 26 soggetti possedendo tutte e 3 le valutazioni stabilite, sono stati analizzati per lo studio longitudinale.

➤ **Prevalenza di BMD Z-score ridotta**

Abbiamo rilevato una prevalenza di densità minerale ossea sotto la norma per età e sesso (Z -score < -2) nel 19% e 14% circa rispettivamente al rachide e al corpo intero a +2 anni, prevalenze in riduzione progressivamente al corpo intero a 5 e 7 anni, mentre al rachide lombare si evidenziava un'apparente miglioramento a 5 anni (12%), non confermato a 7 anni (16%), a conferma di un verosimile miglioramento della salute ossea corticale, ma una stabilità di compromissione/mancata ottimizzazione all'osso trabecolare in 15/100 pazienti a distanza elevata dall'OT. Una densità minerale ossea nei limiti inferiori della norma (Z -score compresa tra -1 e -2) interessava circa un quarto delle coorti, in modo pressoché stabile nel tempo, con solo lieve riduzione al rachide nella popolazione valutata a distanza di 7 anni; nel complesso il 55-65% della coorte presentava una BMD normale per età e sesso al rachide lombare e il 60% al corpo intero.

Le nostre prevalenze di densità minerale ossea al di sotto della norma sono risultate alte, tuttavia inferiori a quelle riportate in precedenza in letteratura, in quanto studi

effettuati su diverse tipologie tumorali^[22,55,57,60], hanno dimostrato prevalenze di BMD Z-score <-2 variabili tra il 23% e il 33% ai vari distretti ossei ad intervalli di tempo dall'OT variabile (con un range medio tra 1,8 anni e 18,9 anni), dopo terapie oncologiche effettuate tra il 1998 e il 2011.

➤ **BMD Z-score**

Nonostante la % di soggetti con valori di BMD <-2 Z-score, complessivamente la densità minerale ossea a livello del rachide lombare risultava mediamente nei limiti della norma per età e sesso in tutte le popolazioni (media -0,8 a distanza di 2 anni, -0,6 a distanza di 5 anni e -0,7 a 7 anni) senza differenza tra i sessi; anche al corpo intero il BMD Z-score era ugualmente nei limiti di normalità (media -0,7 a distanza di 2 anni, -0,6 a distanza di 5 anni e -0,5 a 7 anni), sempre senza differenze significative in relazione al sesso.

Per quanto riguarda il tipo di tumore, abbiamo dimostrato una compromissione al rachide lombare più evidente nei tumori sellari (in particolare a +2 anni) e nei tumori embrionali. Nei primi, l'impatto potrebbe essere secondario ad una ritardata ottimizzazione del trattamento per l'ipogonadismo (inizio tardivo in alcuni soggetti con diagnosi tardive e per tentativo di ottimizzazione del trattamento con GH prima dell'avvio puberale), nei secondi all'effetto secondario della CSRT: infatti l'82% di essi (n=31/38 soggetti con tumori embrionali) era stato sottoposto a tale trattamento, ben noto per riflettersi anche in una perdita staturale nel tempo, come dimostrato nella nostra coorte (altezza SDS in G+7 sottoposti a CSRT: $-0,86 \pm 1,31$ vs $-0,45 \pm 1,42$ nei non irradiati in sede craniospinale). Al corpo intero, infatti, la densità minerale ossea appariva ridotta soprattutto nei soggetti con pregresso tumore embrionale ad ogni valutazione e nei tumori ependimali, ma solo a +5 e +7 anni.

In conseguenza di quanto sopra, si registrava una tendenza diversa al cambiamento di densità minerale ossea nelle varie classi tumorali nel tempo: tumori sellari e germinali migliorano nel tempo sia al rachide lombare che al corpo intero; al contrario i tumori ependimali mostrano un peggioramento di BMD a +7 anni rispetto alle precedenti valutazioni ad entrambi i distretti; i tumori embrionali peggiorano al rachide e restano stabilmente compromessi al corpo intero, mentre i tumori astrocitari rimangono sostanzialmente stabili nel tempo ad entrambi i distretti, mantenendo valori non francamente patologici.

L'evenienza di recidiva (avvenuta prima delle valutazioni DXA) comportava un peggioramento di densità minerale ossea, evidente soprattutto al rachide lombare in tutte e 3 le popolazioni alla valutazione più precoce.

La radioterapia craniospinale aveva un impatto negativo sulla mineralizzazione ossea, in particolare era evidente una differenza significativa tra soggetti irradiati e non irradiati nelle valutazioni densitometriche al corpo intero a +5 e +7 anni dallo stop terapeutico; il nostro dato relativo alla CSRT era in armonia con studi precedenti^[57,58], mentre contrastava con i risultati di altri lavori^[60,62]. Al contrario, essere stati sottoposti a CRT non risultava un determinante a sé di ridotta massa ossea. E' ben noto che la sequela più attesa della CRT è l'insorgenza di difetti endocrini secondari; per cui non verificando un impatto significativo di questo elemento iatrogeno di rischio sulla massa ossea abbiamo analizzato l'impatto dei singoli difetti sull'outcome osseo.

Nelle nostre 3 popolazioni l'incidenza di deficit di GH (54% in G+2, 73% in G+5, 71% in G+7) e ipogonadismo (20% in G+2, 30% in G+5, 35% in G+7) aumentava nel tempo, a riprova della necessità di mantenere un follow-up a lungo termine regolare in questi pazienti per poter diagnosticare difetti progressivi nel tempo, in particolare in soggetti non irradiati direttamente a carico della regione ipotalamo-ipofisaria, che potrebbero manifestare un danno più tardivo; tali prevalenze risultavano inferiori rispetto alle casistiche di tumori del SNC studiate da Kang^[61]. Nella coorte valutata a 2 anni di distanza dallo stop terapeutico è stata rilevata una mineralizzazione ossea ad entrambi i distretti significativamente ridotta nei pazienti che presentavano deficit di GH o ipogonadismo rispetto a quelli che non erano deficitari; in armonia con quanto illustrato da alcuni lavori precedenti^[57,59,62], che analizzavano dati di massa ossea ad un intervallo variabile tra 6 e 7 anni dall'OT, anche dai nostri dati emerge un miglioramento dei parametri a 7 anni, pur mantenendosi valori leggermente inferiori nei soggetti con GHD; le corti con o senza ipogonadismo, invece presentavano a 7 anni valori di BMD sovrapponibili ad entrambi i distretti analizzati, a significare una correzione del difetto indotto da terapia con testosterone/estrogeni, mentre, probabilmente, una ottimizzazione ancora in atto della risposta al trattamento con GH nel tempo. Occorre tuttavia considerare che l'effetto del catch-up dell'altezza a seguito del trattamento con GH può transitoriamente determinare una riduzione della BMD al corpo intero per guadagno in cm antecedente al guadagno di BMD.

Anche la terapia sostitutiva steroidea nei nostri pazienti affetti da insufficienza surrenalica sembra avere un impatto negativo sulla densità minerale ossea, in particolare al rachide, in disaccordo con quanto emergeva in alcuni studi^[55,57,62], in cui

non si riscontravano differenze significative in termini di BMD tra chi aveva ricevuto steroidi e quelli che non avevano effettuato tale terapia sostitutiva. Occorre tuttavia ricordare che molti soggetti presentavano difetti ormonali multipli e analisi di regressione logistica non hanno consentito di rilevare un impatto significativo di un difetto rispetto ad un altro, a conferma di una verosimile impatto multifattoriale sull'endpoint densitometrico.

Nella nostra popolazione in studio le fratture si erano verificate solo nel 4% dei casi, confermando i dati della letteratura che suggerivano una prevalenza di fratture tra i lungo sopravvissuti da patologia oncologica pediatrica paragonabile a quella dei controlli sani^[69]. Se tuttavia si confrontano i nostri dati con quelli di studi condotti esclusivamente su soggetti con pregresso tumore cerebrale, questi ultimi riportano valori di prevalenza nettamente superiori, tra il 12 e il 25% circa^[55,56,58,61]; in tali studi, tuttavia i pazienti con storia di fratture presentavano BMD Z-score al rachide lombare (variabili tra -1,38 e -1,78 Z-score) inferiori rispetto ai nostri pazienti fratturati (media -0,54 Z-score per i soggetti a +2 anni, -1,05 Z-score per quelli a +5 anni e +0,85 Z-score per la coorte a +7 anni). La giustificazione di tale discrepanza potrebbe essere ascritta a tempistica di valutazione e trattamento differenti delle corti considerate: è ben noto che la sensibilizzazione al follow-up a lungo termine e la produzione di linee guida per la presa in carico delle sequele endocrine nei Cancer Survivors è relativamente recente (North American Children's Oncology Group, Dutch Childhood Oncology Group, UK Children's Cancer and Leukaemia Group e Scottish Intercollegiate Guidelines Network).

➤ **Composizione corporea**

In considerazione della nota relazione importante tra massa ossea e composizione corporea, abbiamo valutato massa grassa e magra della nostra coorte. In accordo con l'atteso e con un precedente studio effettuato su soggetti unicamente affetti da tumori a cellule germinali^[61], nella nostra popolazione la massa magra era significativamente maggiore nei maschi rispetto alle femmine e si confermava l'assenza di differenze significative tra i sessi in termini di massa grassa.

I soggetti da noi analizzati affetti da tumori sellari presentavano massa grassa maggiore rispetto agli altri tipi di tumore, in particolare in modo significativo rispetto a quelli affetti da tumori embrionali; confrontando sempre con quest'ultima tipologia di tumore, i pazienti con tumore a cellule germinali mostravano massa magra significativamente più elevata.

Nel nostro studio, la massa grassa non subiva modifiche significative in quelli che erano stati sottoposti a trattamento radioterapico, mentre la radioterapia craniospinale era associata a massa grassa e magra significativamente inferiori rispetto ai soggetti non irradiati; quest'ultimo dato risultava in contrasto con quanto emergeva in uno studio precedente effettuato principalmente su pazienti con medulloblastomi e astrocitomi^[58].

Dalle nostre analisi, inoltre, emergeva che i pazienti affetti da deficit ormonali (in particolare deficit di GH e ipogonadismo) presentavano massa grassa e massa magra maggiori rispetto ai soggetti senza deficit, a verosimile riprova della difficoltà di ottimizzazione delle terapie sostitutive in atto.

➤ **Studio longitudinale**

Nello studio longitudinale sono stati descritti e analizzati 26 pazienti che presentavano valutazioni DXA al rachide lombare e al corpo intero nelle 3 tempistiche definite (a +2, +5 e +7 anni dallo stop terapeutico); la nostra risulta essere un'ampia casistica se paragonata al numero di pazienti (circa 12-13 soggetti) finora studiati longitudinalmente negli esigui lavori in merito presenti in letteratura^[59,60], in cui inoltre non era disponibile la valutazione al corpo intero. In tali lavori, inoltre i soggetti venivano valutati a distanza variabile dalla prima densitometria, con tempistiche non sempre precisate.

Le prevalenze di densità minerale ossea ridotta (Z-score <-2) al rachide lombare e al corpo intero si sono dimostrate superiori rispetto a quelle descritte nel nostro studio trasversale; si confermavano i risultati precedentemente descritti in merito al recupero di massa ossea nel tempo, in particolare al corpo intero.

La densità minerale ossea al rachide lombare a 5 anni migliorava significativamente rispetto alla densitometria precedente (+2 anni), a differenza di quanto descritto nei due lavori analoghi in cui, nel primo citato^[59] il BMD Z-score peggiorava nelle due valutazioni, mentre nel secondo^[60] non si rilevavano differenze nel tempo. Al corpo intero la mineralizzazione ossea dei nostri pazienti mostrava un recupero significativo negli anni, soprattutto nei soggetti affetti da tumori a cellule germinali.

Nei soggetti analizzati si riscontrava inoltre un cambiamento di composizione corporea nel tempo, con un incremento significativo di massa grassa e massa magra nei soggetti valutati a maggiore distanza del termine delle terapie oncologiche.

In tale casistica è stato possibile determinare con modelli di regressione multivariata la predizione della BMD a +7 anni verificando l'impatto di molteplici fattori di rischio,

difetti ormonali e densitometria precoce: sia al rachide che al corpo intero le variabili predittive presenti in assenza del dato BMD a +2 anni (età allo stop terapeutico, altezza SDS, stadio puberale di Tanner, numero di deficit ormonali, GHD si/no, massa grassa % e massa magra in kg) perdevano di significatività alla sua inclusione nel modello, a testimonianza che in tale coorte, nonostante interventi terapeutici ormonali, esiste un tracking della densità minerale ossea precoce, ovvero soggetti con BMD peggiore precocemente tenderanno ad avere una BMD ridotta anche tardivamente, e viceversa. Non è possibile appurare, tuttavia, se tali pazienti presentassero già una BMD ridotta prima, o alla diagnosi, del tumore cerebrale.

Tali risultati confermano la necessità di valutare precocemente tali pazienti, idealmente prima dell'inizio degli interventi terapeutici oncologici, in modo da selezionare il gruppo più deficitario, ottimizzarne il follow-up densitometrico ed i trattamenti sostitutivi.

➤ **Punti di forza dello studio e limitazioni**

Il maggior punto di forza del nostro studio è che sia il primo studio con un'ampia casistica di soggetti affetti esclusivamente da tumore cerebrale, afferenti ad un unico Centro, in cui l'impatto del tumore stesso, delle terapie oncologiche effettuate e delle loro conseguenze endocrine sulla massa ossea e sulla composizione corporea è stato valutato in tre intervalli di tempo ben definiti, a breve e medio termine dallo stop terapeutico.

Tra i difetti ormonali centrali per la prima volta è stato valutato l'impatto dell'insufficienza surrenalica centrale trattata con Idrocortisone; il suo impatto sulla massa ossea, contrariamente al trattamento steroideo nella leucemia, si rileva essere inferiore e di verosimile contributo multifattoriale. Molteplici fattori di rischio sono stati inoltre inclusi in analisi multivariate per la generazione di modelli di predizione. Si tratta, inoltre, del primo studio longitudinale in cui viene analizzata una popolazione pediatrica valutata in 3 tempi successivi, che conta un numero discreto di pazienti, se paragonato alle esigue casistiche descritte finora in letteratura.

Altro elemento di forza è la registrazione delle fratture, per lo più traumatiche, che consentono di definire per la prima volta prevalenza e incidenza di fratture nella coorte di lungo sopravvissuti a tumore cerebrale pediatrico con età < 20 anni.

Uno dei limiti principali del nostro studio è stata sicuramente l'analisi retrospettiva dei dati riferiti alle popolazioni, anche se per parte dei dati, dal momento dell'inizio dello studio, la raccolta dei dati è stata prospettica. Riguardo le terapie effettuate, non è stata

specificata la sede della chirurgia, in particolare non è stato distinto tra chirurgia a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi e le altre sedi cerebrali e in merito alla radioterapia, non è stato analizzato l'effetto di quest'ultima in base alla dose effettiva di esposizione dell'asse ipotalamo-ipofisi, né l'impatto dell'idrocefalo. Per la natura della casistica scelta, nella nostra coorte non erano presenti pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o che avessero sviluppato GVHD (Graft Versus Host Disease), elementi riportati come fattori di rischio maggiori per una ridotta BMD in altre casistiche pediatriche oncologiche.

Per la natura retrospettiva dello studio, non sono inoltre stati registrati dati sulla attività fisica effettuata e il sottopeso non è stato valutato direttamente, pur correggendo i dati per massa grassa e magra (quest'ultima quale surrogato della massa muscolare). Non è stato valutato, inoltre, l'impatto dell'integrazione con colecalciferolo, che viene come da linee guida^[47,77] indicata nei soggetti con BMD <-1 Z-score e fattori di rischio per ridotta massa ossea, al rilievo di valori di 25OHD <20 ng/ml associati ad elevazione medio-alta del PTH (dose 500-1000 UI/die in base ai riscontri e ad altre eventuali trattamenti associati, ad esempio terapia antiepilettica).

Infine, non è stata ricercata la presenza di crash vertebrali (mediante esecuzione di Rx rachide lombare), ma come dimostrato, la nostra popolazione presenta una ridotta prevalenza di fratture in generale. Inoltre, rispetto alla popolazione affetta da leucemia in cui è descritto un alto numero di fratture vertebrali entro i primi 2 anni dalla diagnosi, occorre considerare che la corte di tumori cerebrali è trattata con dosi di steroidi inferiori o assenti e non presenta infiltrazione da malattia primaria se non in rare eccezioni.

In sintesi, analizzando le 4 categorie di rischio di BIAS, si identifica la presenza di BIAS di selezione (selezione solo dei pazienti che possedevano effettivamente misurazioni ai tempi stabiliti, <75% della coorte seguita in toto) e l'assenza di BIAS di informazione (attrition e detection bias con raccolta di dati analizzati sempre secondo la stessa modalità clinica, in un unico centro, con lo stesso strumento DXA, che consente la registrazione di dati automaticamente generati dal software). Risulta inoltre basso il BIAS di confondimento (generate multiple analisi di regressione multipla). La conferma nello studio longitudinale dei risultati rilevati allo studio trasversale, indica, inoltre, l'attendibilità dei riscontri.

6.8. CONCLUSIONI

Nella nostra popolazione pediatrica con storia di tumore cerebrale è stata rilevata una densità minerale ossea ridotta (Z-score <-2) nel 10-20% dei soggetti analizzati a 7 anni dall'OT, in particolare al rachide lombare, e una massa grassa elevata (pari al 40% del totale, identica nei 3 gruppi). Il quadro densitometrico migliorava globalmente nel breve-medio termine, in particolare a carico dei distretti a prevalenza corticale e il 60% della coorte rientrava nei parametri di normalità (tra -1 e +1 Z-score). Nonostante tali dati, la prevalenza di frattura traumatica è estremamente ridotta e minore rispetto alla popolazione sana, con un'incidenza pressoché nulla nell'intervallo di osservazione longitudinale, a conferma che l'endpoint fratturativo non rappresenta, all'apparenza, fattore di preoccupazione in questa casistica, almeno fino all'età di 20 anni.

La categoria diagnostica maggiormente compromessa è risultata quella affetta da tumori embrionali; la ragione è multifattoriale, dovuta principalmente all'alta prevalenza di fattori di rischio, in particolare difetti endocrini successivi (quali deficit di GH e ipogonadismo) e radioterapia craniospinale.

Globalmente soggetti con GHD e ipogonadismo sono precocemente a rischio di ridotta densità minerale ossea, ma recuperano nel tempo, sebbene non in modo progressivo, ma più spiccato tra i 2 e i 5 anni dall'OT, a indicare la necessità di diagnosi precoce e trattamento adeguato in queste categorie di pazienti.

Se non sembra quindi utile la valutazione della BMD mediante DXA per la prevenzione di fratture in questa giovane casistica, risulta tuttavia utile la sua esecuzione per l'ottimizzazione della diagnosi e trattamento di specifiche endocrinopatie con impatto sulla massa ossea. A tal fine potrebbe essere indicato un regolare follow up a lungo termine solo per alcune categorie a rischio, avviando valutazioni densitometriche idealmente a partire dalla diagnosi, e sicuramente da ripetere al termine delle terapie e poi a distanza di 2 anni in tutti i pazienti, sia per identificare precocemente e trattare i soggetti che richiedono terapie ormonali sostitutive (in particolare se affetti da ipogonadismo), sia per programmare in modo personalizzato il follow-up densitometrico in coloro che sono a maggior rischio di ridotta densità minerale ossea che sembra tracciarsi nel tempo senza importanti fasi di catch-up. Questo consentirebbe, parallelamente, un risparmio di esami e di costi mediante la riduzione del numero di densitometrie ossee in soggetti precocemente normali, rimandando ad un'eventuale ripetizione attorno ai 18 anni (età di transizione) o in caso di nuova diagnosi di difetto ormonale.

BIBLIOGRAFIA

1. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet*. 2004; 364:2097–2105.
2. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5 – a population-based study.; CBTRUS Central Brain Tumor Registry of the United States (2012) Statistical Report 2004-2008.
3. Turner CD, Rey-Casserly C, Liptak CC, Chordas C. Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. *J Child Neurol*. 2009 Nov; 24: 1455-63.
4. Pui CH, Gajjar AJ, Kane JR, Qaddoumi IA, Pappo AS. Challenging issues in pediatric oncology. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011 Jun; 8: 540-549.
5. Haddy RI, Haddy TB. Lifetime follow-up care after childhood cancer. *J Am Board Fam Med* 2010;23:647–654.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803-20.
7. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114:97-109.
8. Brandes A, Franceschi E, Buglione M, Crisi G, Depenni R, Farci D, Ferreri A, Garrè ML, Giangaspero F, Lombardi G, Marucci G, Pession A, Scoccianti S, Sturiale C, Tommasello C, Carapella C, Magrini S. Guidelines Brain Tumor, 2016.
9. Reed UC, Rosenberg S, Gherpelli JL, Matushita H, de Almeida GG, Diament AJ. Brain tumors in the first two years of life: a review of forty cases. *Pediatr Neurosurg* 1993;19:180-5.
10. Ullrich NJ, Pomeroy SL. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin*. 2003 Nov;21(4):897-913.
11. Marcante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, Berhman RE -Nelson-Textbook of Pediatric, Edra Masson, 2015: Cap 153, 596.
12. Pollack IF. The role of surgery in pediatric gliomas. *J Neurooncol*. 1999;42:271–88.
13. Cohen KJ, Broniscer A, Glod J. Pediatric glial tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2001;2:529–536.
14. Widhalm G, Traub-Weidinger T, Hainfellner JA, Bienkowski M, Wolfsberger S, Czech T. Bioimaging and surgery of brain tumors. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:535-545.

15. Duffner PK, Cohen ME, Long-term consequences of CNS treatment for childhood cancer, Part II: Clinical consequences. *Pediatr Neurol.* 1991 Jul-Aug;7(4):237-42.
16. Van Poppel M, Klimo P Jr, Dewire M, Sanford RA, Boop F, Broniscer A, et al: Resection of infantile brain tumors after neoadjuvant chemotherapy: the St. Jude experience. *J Neurosurg Pediatr* 8:251–256, 2011.
17. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:1725–1731.
18. Dunkel IJ, Finlay JL. High dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for patients with medulloblastoma. *J Neuro-Oncol* 1996;29:69–74.
19. Jörg Dietrich, Krithika Rao, Sandra Pastorino, and Santosh Kesari, Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls . *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011 Mar; 4(2): 233–242.
20. Markman M, Sheidler V, Ettinger DS, Quaskey SA, Mellits ED, Antiemetic efficacy of dexamethasone. Randomized, double-blind, crossover study with prochlorperazine in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med.* 1984 Aug 30; 311(9):549-52.
21. Saha A, Gardner S. Late effects in survivors of childhood CNS tumors: review of results from the two largest survivorship cooperative groups. *Curr Cancer Ther Rev.* 2013;216(2):126–136.
22. Ramanauskienė E, Labanauskas L, Verkauskienė R, Sileikienė R. Early development of endocrine and metabolic consequences after treatment of central nervous system tumors in children. *Medicina (Kaunas).* 2014; 50 (5): 275-280.
23. Pietilä S, Mäkipernaa A, Sievänen H, Koivisto AM, Wigren T, Lenko HL. Obesity and metabolic changes are common in young childhood brain tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Jul;52(7):853-9.
24. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. *Cancer* 2003; 97:663–673.
25. Leung W, Rose S, Merchant T. Neuroendocrine complications of cancer therapy. In Schwartz CL, Hobbie WL, Constone LS, Ruccione KS. *Survivors of childhood and adolescent cancer: a multidisciplinary approach* (pp 51-80). 2005, Heidelberg, Germany: Springer-Verlag.
26. Duffner PK, Cohen ME, Voorhess ML, MacGillivray MH, Brecher ML, Panahon A, Gilani BB. Long-term effects of cranial irradiation on endocrine function in children with brain tumors. A prospective study. *Cancer* 1985;56:2189–2193.
27. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clinical Endocrinology* 1991;31:363–373.

28. Chemaitilly W, Sklar C.A. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocrine-Related Cancer* (2010) 17 R141–R159.
29. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumors. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:589-602.
30. Shalet SM. Radiation and pituitary dysfunction. *N Engl J Med.* 1993 Jan 14;328(2):131-3.
31. Shalet SM, Beardwell CG, Pearson D, Jones PH. The effect of varying doses of cerebral irradiation on growth hormone production in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1976 May;5(3):287-90.
32. Samaan NA, Vieto R, Schultz PN, et al. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:1857-1867.
33. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. *Endocr Dev.* 2009;15:1-24.
34. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Poulsen HS, Muller J. A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:136–140.
35. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* 1993 Jan 14; 328(2):87-94.
36. Roth C, Lakomek M, Schmidberger H, Jarry H. Cranial irradiation induces premature activation of the gonadotropin releasing hormone. *Klin Paediatr* 2001;213:239-243.
37. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1282-1286.
38. Patterson BC, Truxillo L, Wasilewski-Masker K, Mertens AC, Meacham LR. Adrenal function testing in pediatric cancer survivors. *Pediatric Blood & Cancer* 2009;53:1302–1307.
39. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Lange M, Poulsen HS, Müller J. Assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients treated with radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul;88:3149-3154.
40. http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm
41. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, et al. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:611-616.

42. De Vile CJ, Grant DB, Hayward RD, et al. Obesity in childhood craniopharyngioma: relation to post-operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2734–2737.
43. Lek N, Prentice P, Williams RM, Ong KK, Burke GA, Acerini CL. Risk factors for obesity in childhood survivors of suprasellar brain tumours: a retrospective study. *Acta Paediatr.* 2010;99:1522-1526.
44. Shah, N. R. & Braverman, E. R. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS One* 2012;7, e33308.
45. Lee C.M.Y., Huxley R.R., Wildman R.P., Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008;61, 646–653.
46. Lustig, R. H. Hypothalamic obesity after craniopharyngioma: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Frontiers in endocrinology* 2011; 2, 60.
47. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children’s Oncology Group Long-term Follow-up Guidelines from the Children’s Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J ClinOncol.* 2004;22(24):4979–4990.
48. Helba M, Binkovitz LA. Pediatric body composition analysis with dual-energy X-ray absorptiometry. *Pediatr Radiol.* 2009;39:647–656.
49. Koo WWK, Massom LR, Walters J. Validation of accuracy and precision of dual energy x-ray absorptiometry for infants. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1111-1115.
50. Margulies L, Horlick H, Thornton JC et al. Reproducibility of pediatric whole body bone and body composition measures by dual-energy x-ray absorptiometry using the GE Lunar Prodigy. *J Clin Densitom.* 2005;8:298–304.
51. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom* 2014;17:219-24.
52. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, Rosen HN, Weber DR, Zemel BS, Shepherd JA. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom* 2019;22:453-471.
53. Maura Helba & Larry A. Binkovitz . Pediatric body composition analysis with dual-energy X-ray absorptiometry. *Pediatr Radiol* (2009) 39:647–656
54. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:39-63.

55. Remes TM, Arikoski PM, Lähteenmäki PM, Arola MO, Pokka TM, Riikonen VP, et al. Bone mineral density is compromised in very long-term survivors of irradiated childhood brain tumor. *Acta Oncol* 2018;57:665-74.
56. Krishnamoorthy P, Freeman C, Bernstein ML, Lawrence S, Rodd C. Osteopenia in children who have undergone posterior fossa or craniospinal irradiation for brain tumors. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:491-6.
57. Pietila S, Sievanen H, Ala-Houhala M, Koivisto AM, Lenko HL, Makiperna A. Bone mineral density is reduced in brain tumor patients treated in childhood. *ActaPædiatrica*, 2006; 95: 1291 1297.
58. Odame I, Duckworth J, Talsma D, et al. Osteopenia, physical activity and health-related quality of life in survivors of brain tumors treated in childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46(3):357–362.
59. Petraroli M, D'Alessio E, Ausili E, Barini A, Caradonna P, Riccardi R, Caldarelli M, Rossodivita A. Bone mineral density in survivors of childhood brain tumors. *Childs Nerv Syst* 2007;23:59-65. Epub 2006 Oct 13.
60. Cohen LE, Gordon JH, Popovsky EY, Sainath NN, Feldman HA, Kieran MW, Gordon CM. Bone density in post-pubertal adolescent survivors of childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58(6): 959–963.
61. Kang MJ, Kim SM, Lee YA, Shin CH, Yang SW, Lim JS. Risk factors for osteoporosis in long-term survivors of intracranial germ cell tumors. *Osteoporos Int* 2012;23:1921-9.
62. Barr RD, Simpson T, Webber CE, Gill GJ, Hay J, Eves M, et al. Osteopenia in children surviving brain tumours. *Eur J Cancer* 1998;34:873-7.
63. Song A, Fish JD. Caring for survivors of childhood cancer: it takes a village. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30(6): 864–873.
64. De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med* 2008;99:23-43.
65. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2017;97:135- 87.
66. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvili N, Mattano LA, Meacham LR. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics* 2008;121:705-13.
67. Han JW, Kim HS, Hahn SM, Jin SL, Shin YJ, Kim SH, Lee YS, Lee J, Lyu CJ. Poor Bone Health at the End of Puberty in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1838–1843.

68. Holmer H, Popovic V, Ekman B, Follin C, Siversson AB, Erfurth EM. Hypothalamic involvement and insufficient sex steroid supplementation are associated with low bone mineral density in women with childhood onset craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1):25-31.
69. Wilson CL, Ness KK. Bone mineral density deficits and fractures in survivors of childhood cancer. *Curr Osteoporos Rep* (2003) 11:329-337.
70. Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:779-82.
71. Janicka A, Wren TA, Sanchez MM, Dorey F, Kim PS, Mittelman SD, Gilsanz V. Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:143-7.
72. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2015;16:1330-8.
73. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Williams SM, Manning PJ. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr* 2001;139:509-15.
74. Muller HL, Schneider P, Bueb K et al. Volumetric bone mineral density in patients with childhood craniopharyngioma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111:168–173.
75. Wilson CL, Dilley K, Ness KK, et al. Fractures among long-term survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer.* 2012; 118(23):5920–5928.
76. Wilson CL, MPH Kimberley Dilley, Ness KK, Leisenring WL, Sklar CA, Kaste SC, Stovall M, Green DM, Armstrong GT, Robison LL, Kadan-Lottick NS. Fractures Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2012 Dec 1;118(23):5920-8.
77. Kang MJ, Lim JS. Bone mineral density deficits in childhood cancer survivors: Pathophysiology, prevalence, screening, and management. *Korean J Pediatr* 2013;56(2):60-67.