



**Preso in carico Auxologica, Endocrinologica, Ginecologia ed Andrologica del  
paziente Oncologico, Neuro-oncologico e Neurochirurgico e Trapiantato**



Azienda Ospedaliero-Universitaria MEYER  
CLINICA PEDIATRICA 1  
Direttore Prof Maurizio de Martino  
AUXOENDOCRINOLOGIA  
Contatti:  
tel 055-5662585 lun-mer-ven (Dott. Stagi)  
tel 055-5662585 mar-gio (Dott.ssa Papagnoli)  
Tel dalle 12:00 alle 13:00  
viale Pieraccini 24, Firenze



## Background

Considerato il miglioramento della prognosi e un trend di crescita dell'incidenza di tumore in età pediatrica, **la popolazione di giovani ed adulti trattati per neoplasia in età pediatrica è in continuo aumento.** Infatti, la sopravvivenza a 5 anni nei tumori infantili e adolescenziali supera ad oggi l'80% e il numero dei pazienti sopravvissuti ai tumori continua ad aumentare in tutto il mondo. In particolare, si stimava che, nell'anno 2000, 1 su 900 giovani adulti di età compresa tra 16 e 34 anni sarebbe stato un "sopravvivevole di tumore trattato in età pediatrica". Nel 2006 la stima è stata rivista, con un ulteriore miglioramento della sopravvivenza globale alla patologia tumorale nei bambini e giovani adulti, prevedendo che **1 su 450 individui giovani adulti sarà un lungo sopravvivevole da tumore insorto in età pediatrica.**

Al termine della terapia **il rischio di complicanze a lungo termine è molto elevato** e diversi studi ne hanno caratterizzato l'incidenza e la gravità. Infatti, man mano che ci si allontana nel tempo dalla data della diagnosi di tumore e dalla data di fine terapia, **la probabilità che la malattia possa ripresentarsi tende a ridursi, mentre aumenta la possibilità che possano manifestarsi degli effetti tardivi prevalentemente legati alla somministrazione dei trattamenti,** quali la chemio e radioterapia, che interferiscono sulla cinetica cellulare, **in un periodo importante della vita quale quello dell'accrescimento e dello sviluppo puberale.**

Le complicanze possono coinvolgere tutti gli organi ed apparati **con maggior frequenza per il sistema endocrino ed i disturbi della fertilità.**

Dopo la possibile ripresa di malattia, **le complicanze endocrine sono il secondo gruppo più frequente di malattie croniche osservate nei soggetti guariti da tumore pediatrico, essendo presenti nel 40%-50% dei pazienti seguiti fino all'età adulta.**

In questo gruppo sono incluse disfunzioni dell'ipotalamo, dell'ipofisi, della tiroide e delle gonadi, malattie delle ossa e disordini del metabolismo.

Le conseguenze possono essere associate al tipo e alla sede del tumore, nonché ai trattamenti ricevuti.

Tra i quadri più importanti:

- **Deficit di crescita e deficit di ormone della crescita:** i bambini con storia oncologica presentano frequentemente uno scarso accrescimento fino ad arresti di crescita, spesso legati ad un deficit di ormone della crescita. Ciò comporta la necessità di visite semestrali e

possibili approfondimenti semestrali (esami, radiologia, tests da stimolo, etc). Il bambino presenta spesso disistima legata al suo vissuto ed a continuare ad essere “diverso”

- **Gonadotropine (ipogonadismo e problemi della pubertà):** la pubertà precoce e tarda sono state associate alle terapie intraprese.
- **Ovaio:** nelle femmine l’insufficienza delle cellule germinali e la perdita delle funzioni endocrine dell’ovaio si manifestano contemporaneamente.
- **Testicolo:** il testicolo è sensibile sia alla chemioterapia sia alla radioterapia con frequente comparsa di insufficienza testicolare.
- **Fertilità:** i pazienti post oncologici presentano spesso problemi di fertilità legati alle terapie. Anche questo aspetto è fonte di grande stress familiare e personale e deve essere affrontato nel modo giusto e con le giuste tecnologie.
- **Tiroide:** la tiroide è frequentemente interessata nei bambino oncologici che possono presentare sia ipofunzioni centrali che periferiche.
- **Surreni:** il surrene è non raramente interessato nei bambino oncologici che possono presentare sia ipofunzioni centrali che periferiche. Una ipofunzione di questa ghiandola può porre a rischio vita il paziente.
- **Iperporlattinemia:** frequentemente associata.
- **Sindrome metabolica ed obesità:** La sindrome metabolica è caratterizzata dall’associazione di ipertensione, dislipidemia, diabete di tipo 2 conclamato o in fase preclinica e obesità.
- **Intolleranza glucidica.**
- **Osteoporosi:** rappresenta uno dei maggiori problemi nel paziente post-oncologico e ne riduce grandemente la qualità di vita (dolori, limitazioni funzionali, fratture).

Ad oggi la valutazione delle complicanze a lungo termine nei pazienti sopravvissuti a tumori ad esordio in età pediatrica è oggetto di ricerca in molti studi multicentrici al fine sia di comprendere i meccanismi patogenetici correlati alla terapia che poter individuare e ridurre i fattori di rischio ad essa correlati.

**Il fondamento dell'assistenza basata sul rischio è un'assistenza preventiva proattiva che include un piano sistematico di prevenzione e sorveglianza basato sui rischi associati alla terapia dei tumori, alle predisposizioni genetiche, ai comportamenti di vita e ai disturbi della**

**comorbidità, avendo come obiettivo la riduzione del rischio di morbilità e massimizzare la qualità della vita.**

### **Regimi di trattamento e complicanze**

I progressi nel trattamento di tumori insorti in epoca infantile hanno portato a tassi di sopravvivenza a 5 anni superiori all'80%. Negli Stati Uniti il numero di pazienti sopravvissuti a tumore in età pediatrica (CCS) supererà i 500.000 individui entro il 2020.

**Regimi di trattamento intensivi che combinano chirurgia, radioterapia e/o chemioterapia** ed un'efficace assistenza multidisciplinare mirata alla gestione delle complicanze acute e frequentemente severe, **hanno permesso di aumentare i tassi di sopravvivenza.**

**Complicanze legate alle terapie antitumorali possono verificarsi anche a lungo termine,** sviluppandosi mesi o anni dopo il completamento di terapia del cancro. Tra queste, le endocrinopatie sono le complicanze più comunemente segnalate come effetti tardivi nei pazienti sopravvissuti a tumori in età pediatrica con una **prevalenza del 50%.**

Il periodo di latenza è variabile tra il momento della diagnosi di tumore e la comparsa di complicanze tardive, e pertanto sono necessarie ripetute valutazioni e follow-up nella maggior parte dei casi.

### **1. Chirurgia**

**La Chirurgia è, assieme alla radioterapia e alla chemioterapia, uno dei tre trattamenti antitumorali 'classici' che costituiscono ancora oggi i cardini della cura antitumorale.**

**1.1** La chirurgia oncologica applica ovviamente le stesse tecniche della chirurgia generale ma seguendo alcuni principi che originano dalle caratteristiche biologiche e anatomiche della malattia tumorale. I principi della chirurgia oncologica derivano dall'origine e dall'evoluzione naturale del cancro.

La chirurgia è un trattamento loco-regionale, cioè cura il tumore primitivo (o le sue metastasi) nelle zone ove è presente senza interessare l'organismo nel suo complesso. Il punto a favore della chirurgia è quello che nel pezzo operatorio tutte le cellule cancerose presenti possano venire asportate. Pertanto, quando tutte le cellule cancerose sono nel pezzo asportato chirurgicamente, la chirurgia può permettere da sola una guarigione completa, anche se il chirurgo oncologo deve





**Azienda Ospedaliero-Universitaria MEYER**

**CLINICA PEDIATRICA 1**

**Direttore Prof Maurizio de Martino**

**AUXOENDOCRINOLOGIA**

Contatti:

tel 055-5662585 lun-mer-ven (*Dott. Stagi*)

tel 055-5662585 mar-giov (*Dott.ssa Papagnoli*)

Tel dalle 12:00 alle 13:00

viale Pieraccini 24, Firenze



lavorare su tessuto che ritiene sano, cioè incidere i tessuti a una conveniente distanza dalla massa tumorale (cosiddetto 'margine di sicurezza') per asportare sia la massa principale stessa, sia le zone circostanti dove potrebbero, con una certa probabilità, esservi micrometastasi. È evidente che quanto più è ampio il margine di sicurezza, tanto più vengono asportati tessuti sani e tanto maggiori sono le conseguenze sulla funzione d'organo.

Gli scopi della chirurgia sono:

- la cura, che può essere: a) radicale, quando si pensa di poter asportare tutta la neoplasia, rispettando i criteri descritti prima; b) palliativa, quando la guarigione non è preventivabile ma chirurgicamente si può migliorare la vita del paziente.
- la 'stadiazione' del tumore. Dall'esame istologico della massa tumorale principale e dei tessuti adiacenti asportati (in particolare i linfonodi, per i carcinomi) si può ipotizzare il grado di evoluzione e invasività e quindi: a). formulare una prognosi, cioè le probabilità di guarigione; b) valutare la necessità o comunque l'utilità di terapie postoperatorie (radioterapia, chemioterapia e – per alcuni tumori – ormonoterapia adiuvanti).

Esistono numerose complicanze endocrinologiche conseguenti ad interventi di chirurgia oncologica, come per esempio:

- l'ipoparatiroidismo ed ipotiroidismo post-operatori in conseguenza del trattamento chirurgico del cancro tiroideo.
- le complicanze sulla funzione surrenalica conseguenti a trattamenti per un feocromocitoma, sindrome di Cushing, carcinoma surrenalico, etc.
- l'ipogonadismo conseguente a terapie chirurgiche per carcinomi del testicolo o dell'ovario.
- problemi di fertilità conseguenti a terapie chirurgiche per tumori delle vie urogenitali.

**2.1** Un discorso a parte è legato alla neurochirurgia che si occupa specificamente del trattamento dei tumori cerebrali (con tecniche microchirurgiche, stereotassiche, mininvasive, o attraverso interventi di craniotomia); la neurochirurgia si occupa inoltre del trattamento della patologia della colonna vertebrale, privilegiando le tecniche mininvasive e percutanee.

Gli interventi neurochirurgici possono determinare conseguenze endocrinologiche attraverso vari steps (per esempio pubertà precoce conseguente alla rimozione di lesioni e conseguente rimozione di vie inibitorie sull'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi), anche se il quadro maggiore di conseguenze si possono avere nella chirurgia della regione ipotalamo-ipofisaria.



**Azienda Ospedaliera-Universitaria MEYER**

**CLINICA PEDIATRICA 1**

**Direttore Prof Maurizio de Martino**

**AUXOENDOCRINOLOGIA**

Contatti:

tel 055-5662585 lun-mer-ven (*Dott. Stagi*)

tel 055-5662585 mar-giovedì (*Dott.ssa Papagnoli*)

Tel dalle 12:00 alle 13:00

viale Pieraccini 24, Firenze



L'intervento di rimozione dei tumori a partenza dall'ipofisi o la regione ipotalamo-ipofisaria viene eseguito in presenza di tumori - benigni a partenza ipofisaria oppure altri tumori che interessano la regione sellare e/o sovrasellare, pur non avendo origine dall'ipofisi (craniofaringiomi, meningiomi, metastasi, cisti della Tasca di Rathke, cordomi).

Scopo dell' intervento è di asportare il tumore in maniera più radicale possibile, se le condizioni anatomiche lo consentano, senza provocare danni all'ipofisi e alla sua funzionalità. In qualche caso, in cui la funzionalità della ghiandola è già compromessa dalla presenza del tumore, l'intervento può consentire anche un miglioramento della situazione ormonale. Analogamente quando la presenza di un tumore voluminoso provochi disturbi della vista e/o riduzione del campo visivo l'intervento consente, nella grande maggioranza dei casi, la normalizzazione della funzione visiva o un suo netto miglioramento. Nei casi di pazienti con adenomi secernenti (GH, ACTH) la rimozione del tumore provoca la guarigione della conseguente endocrinopatia (acromegalia, malattia di Cushing rispettivamente) in più dell'80% dei casi. L' intervento è anche indicato negli adenomi TSH secernenti, mentre gli adenomi che producono Prolattina (PRL) vengono trattati con terapia medica e l'intervento è necessario in una minoranza di soggetti con tumori resistenti alla terapia medica o intolleranti alla terapia stessa.

L'asportazione dei tumori della regione ipofisaria può essere attuata mediante un accesso transcranico, oppure per via nasale e successivo passaggio attraverso lo sfenoide (accesso transfenoidale). L'accesso transfenoidale è quello di prima scelta nella quasi totalità dei casi poiché fornisce migliori risultati con effetti collaterali minimi, dato che molti dei tumori precedentemente nominati sono prevalentemente localizzati sulla linea mediana. La via transcranica è invece scelta in caso di tumori che oltrepassino lateralmente il piano formato dai nervi ottici e dalle carotidi.

In questi pazienti, l'ipopituitarismo, di grado variabile, può comparire in una percentuale oppure essere una conseguenza frequente dell'intervento (per esempio nel caso di un tumore sovra sellare). In questi pazienti sarà necessario instaurare una terapia farmacologica sostitutiva (ormoni tiroidei, cortisolo, ormone della crescita, estrogeni, testosterone, desmopressina).

## **2. La radioterapia**

Gli effetti tardivi endocrini sono più spesso osservati nei pazienti precedentemente esposti a radiazioni a carico dell'ipotalamo-ipofisi (HP), della tiroide o delle gonadi. La crescita scheletrica,

la salute delle ossa, la composizione corporea e l'omeostasi metabolica possono essere compromesse come conseguenza di deficit endocrini indotti da radiazioni o a causa della tossicità diretta correlata alla radiazione.

**L'effetto della radioterapia sui vari organi endocrini è dettata principalmente dalla dose totale ricevuta e dalla durata del trattamento.** Il rischio di sviluppare complicanze aumenta con l'aumentare della dose ed è proporzionale al tempo trascorso tra l'esposizione e il follow-up. Ulteriori considerazioni includono il frazionamento delle radiazioni e il tipo di radioterapia.

**1.2. Radioterapia craniale:** il trattamento dei tumori del sistema nervoso centrale prevede nella maggior parte dei casi una radioterapia craniale. I tumori CNS dell'infanzia più comunemente trattati con radioterapia craniale includono il medulloblastoma, il craniofaringioma, l'ependimoma, il glioma di alto grado e basso grado. Altre neoplasie infantili che possono richiedere la radioterapia craniale includono la leucemia linfoblastica acuta (ALL), i tumori solidi non cerebrali maligni della testa o del collo (per esempio, carcinoma rinofaringeo, retinoblastoma e rhabdomyosarcoma).

**La disfunzione ipotalamo-ipofisaria indotta da radiazioni è limitata ai disturbi della ghiandola pituitaria anteriore:** deficit dell'ormone della crescita, pubertà precoce centrale, deficit di LH / FSH, deficit di TSH, carenza di ACTH e iperprolattinemia. Il diabete insipido centrale non è stato descritto come complicanza legata alla radioterapia.

**I diversi assi HP hanno una diversa vulnerabilità alla radioterapia.** Il deficit dell'ormone della crescita è il più comune deficit ipofisario legato a radioterapia craniale, frequentemente isolato, ed è associato a dosi di radioterapia nella regione HP superiore a 18 Gy. Alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisarie che comportano una disregolazione gonadica con conseguente pubertà precoce centrale si riscontra invece per dosi 18-50 Gy, mentre deficit di LH / FSH, TSH e ACTH sono stati associati a radioterapia della regione ipotalamo-ipofisaria a dosi  $\geq 30$  Gy. L'iperprolattinemia invece è una complicanza endocrinologica correlata a dosi ancora più elevate ( $\geq 40$  Gy). Gli sforzi per migliorare la precisione della somministrazione della radioterapia, come l'uso di protoni al posto dei fotoni, possono diminuire la dispersione alla regione HP e possono eventualmente ridurre o ritardare la comparsa di complicanze endocrinologiche, soprattutto nei pazienti con tumori non localizzati a livello della regione ipotalamo-ipofisaria.

**La dispersione dalle radiazioni craniali,** specialmente nei bambini esposti a radioterapia in età infantile, può raggiungere la ghiandola tiroidea. La radioterapia craniale profilattica nella leucemia

linfocitica acuta non sembra essere associato a un più alto rischio di ipotiroidismo primario. Tuttavia in tale sottogruppo il carcinoma tiroideo è stato segnalato in pazienti sopravvissuti a tumori in età pediatrica trattati con radioterapia, probabilmente a seguito di esposizione a una giovane età e ad un aumento della dispersione a causa di tecniche di erogazione in passato meno sofisticate. Anche pazienti sopravvissuti a tumori solidi maligni della testa e del collo con esposizione della tiroide a radioterapia hanno sviluppato un carcinoma tiroideo.

**2.2. Radioterapia cranio spinale:** l'irradiazione craniospinale (CSI) è in genere utilizzata per il trattamento delle neoplasie del SNC come il medulloblastoma o tumori neuroectodermici primitivi.

Oltre alle complicanze endocrinologiche legate alle radiazioni craniali, la crescita staturale nei pazienti sottoposti a irradiazione cranio-spinale potrebbe non essere ottimale a causa di una lesione diretta a carico del corpo vertebrale e delle cartilagini di crescita, determinando una displasia scheletrica in cui la crescita della colonna vertebrale è più compromessa rispetto a quella degli arti inferiori. Anche la ghiandola tiroidea può essere esposta a radiazioni legate a dispersione dei raggi. Complicanze a carico della tiroide osservate dopo CSI includono ipotiroidismo primario, ipertiroidismo e cancro alla tiroide. L'uso della radioterapia a base di protoni nella CSI potrebbe ridurre la quantità di dispersione dei raggi alla tiroide. Le donne sopravvissute ai tumori del sistema nervoso centrale in età pediatrica possono andare incontro ad Insufficienza ovarica precoce (POI) a causa della dispersione delle radiazioni craniospinali. Negli uomini l'effetto della dispersione dei raggi ai testicoli sembra essere minore e difficilmente influisce sulla funzione delle cellule di Leydig, sebbene possa potenzialmente compromettere la produzione di spermatozoi.

**3.2. Radioterapia total-body:** l'irradiazione corporea totale (TBI) è utilizzata in pazienti da sottoporre a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (condizionamento) affetti da leucemia ad alto rischio o recidiva, medulloblastoma, neuroblastoma, anemia di Fanconi e alcuni errori congeniti del metabolismo. Nei pazienti affetti da neoplasie ematologiche maligne, l'irradiazione corporea totale può essere associata a chemioterapia con agenti alchilanti. Il rischio di bassa statura è più alto nei pazienti trattati con TBI e pregressa esposizione a irradiazione cranica. In un sottogruppo di pazienti potrebbe non verificarsi un'adeguata crescita puberale con conseguente riduzione dell'altezza definitiva. Ciò è dovuto sia al danno a carico del corpo vertebrale indotto da radiazioni sia a deficit dell'ormone della crescita. Disordini ipofisari in pazienti non sottoposti a pregressa radioterapia craniale sono più rari. Ipotiroidismo primario e carcinoma tiroideo sono



stati riportati in pazienti sottoposti a irradiazione corporea totale in età pediatrica o di transizione. Quasi tutte le donne trattate con irradiazione corporea totale dopo l'età di 10 anni sviluppano una insufficienza ovarica precoce, mentre tra quelle trattate prima dei 10 anni di età solo un sottogruppo può andare incontro a un menarca spontaneo. Uomini esposti a TBI sono ad alto rischio di alterazione della spermatogenesi e infertilità. La schermatura gonadica è ad oggi utilizzata per proteggere le gonadi maschili, ma la conservazione del liquido seminale prima del condizionamento dovrebbe essere proposta ogni qualvolta sia possibile. La funzione delle cellule di Leydig (secrezione del testosterone) è raramente alterata in individui in assenza di una precedente esposizione diretta all'irradiazione testicolare.

| Radioterapia                        | Condizioni trattate   | Possibili complicazioni   |
|-------------------------------------|---|---|
| Craniale                            | Tumori del SNC<br>Leucemia linfoblastica acuta con interessamento del SNC<br>Tumori non del SNC (rabbdomiosarcoma, retinoblastoma, carcinoma naso-faringeo) | Disordini antero-ipofisari<br>Obesità   |
| Craniospinale                       | Medulloblastoma/PNET  | Disordini antero-ipofisari; Obesità; Bassa statura; Ipotiroidismo primitivo; Iperitiroidismo; Cancro della tiroide; Insufficienza ovarica prematura   |
| Irradiazione total body             | Condizionamento per il trapianto di cellule staminali<br>Leucemia acuta<br>Neuroblastoma  | GHD; Bassa statura; Ipotiroidismo primitivo; Cancro della tiroide; Insufficienza ovarica prematura; riduzione della densità minerale ossea; anomalie del metabolismo glicidico; sindrome metabolica; insufficienza testicolare; riduzione della fertilità |
| Collo, torace, mediastino           | Linfoma di Hodgkin<br>Tumori solidi della sede (rabbdomiosarcoma, neuroblastoma, sarcoma Ewing, carcinoma del nasofaringeo)                                 | Ipotiroidismo primitivo; iperitiroidismo; cancro della tiroide  |
| Addominale, pelvica, genitourinaria | Linfoma di Hodgkin<br>Tumori solidi della sede (rabbdomiosarcoma, neuroblastoma, leucemia linfoblastica acuta con interessamento testicolare)               | Insufficienza ovarica primitiva, insufficienza testicolare, ipofonadismo, alterazioni del metabolismo glicidico   |
| <sup>131</sup> I-MIBG               | Neuroblastoma   | Ipotiroidismo primitivo; cancro della tiroide; Insufficienza ovarica primitiva,   |



**Azienda Ospedaliero-Universitaria MEYER**

**CLINICA PEDIATRICA 1**

**Direttore Prof Maurizio de Martino**

**AUXOENDOCRINOLOGIA**

Contatti:

tel 055-5662585 lun-mer-ven (*Dott. Stagi*)

tel 055-5662585 mar-giov (*Dott.ssa Papagnoli*)

Tel dalle 12:00 alle 13:00

viale Pieraccini 24, Firenze



**4.2. Radioterapia del collo, del torace e del mediastino:** i tumori che necessitano di radioterapia con esposizione del collo, torace o mediastino sono il linfoma di Hodgkin, i tumori solidi del collo o del torace. I pazienti sopravvissuti il cui trattamento ha comportato l'irradiazione del collo sono ad alto rischio per ipotiroidismo primario, ipertiroidismo e carcinoma tiroideo .

**5.2. Radioterapia addominale, pelvica e genitourinaria:** i tumori che necessitano di radioterapia con esposizione dell'addome sono il linfoma di Hodgkin, il neuroblastoma e il rhabdomyosarcoma. I pazienti di sesso maschile sopravvissuti con pregressa leucemia linfoblastica acuta in età pediatrica possono necessitare di una radioterapia testicolare per il trattamento della recidiva della malattia in sede testicolare. Tali soggetti sono a rischio di infertilità e disfunzione delle cellule del Leydig. L'esposizione a radioterapia in sede ovarica rappresenta un importante fattore di rischio di insufficienza ovarica precoce nelle donne. Inoltre, la radioterapia addominale può aumentare il rischio di alterazioni del metabolismo glicemico, con insorgenza di insulino-resistenza e diabete mellito.

**6.2. Trattamento con (131) -I-Metaiodobenzilguanina:** i bambini affetti da neuroblastoma sottoposti a trattamento con (131) -I-metaiodobenzilguanina (131-IMIBG) e trapianto di cellule staminali ematopoietiche hanno un alto rischio di sviluppare ipotiroidismo primario e carcinoma tiroideo, anche in assenza di storia pregressa di irradiazione del collo e nonostante la profilassi con ioduro di potassio. Il trattamento con 131-I-MIBG nei pazienti affetti da neuroblastoma è stato associato inoltre a insufficienza ovarica precoce.

### **3. La chemioterapia**

La chemioterapia consiste nell'utilizzo di sostanze chimiche che abbiano la proprietà di impedire la replicazione o di eliminare le cellule tumorali. Non rientrano quindi fra i chemioterapici i farmaci prodotti con biotecnologie. I farmaci chemioterapici colpiscono sia le cellule tumorali che quelle normali ed entrambe, entro certi limiti, possono ovviare al danno subito spesso attraverso meccanismi di riparazione.

Essendo tali sostanze veicolate dal circolo sanguigno, la chemioterapia costituisce un approccio "sistemico" per la cura del cancro, cioè riguarda tutto l'organismo, a differenza della radioterapia, che invece il più delle volte consiste in un approccio mirato (locale) ad una determinata area da



Azienda Ospedaliera-Universitaria MEYER

CLINICA PEDIATRICA 1

Direttore Prof Maurizio de Martino

AUXOENDOCRINOLOGIA

Contatti:

tel 055-5662585 lun-mer-ven (*Dott. Stagi*)

tel 055-5662585 mar-giov (*Dott.ssa Papagnoli*)

Tel dalle 12:00 alle 13:00

viale Pieraccini 24, Firenze



trattare. Spesso la chemioterapia viene associata ad altre forme di cura indicate per ciascun tumore: la chirurgia, la radioterapia e, oggi, i nuovi farmaci biotecnologici.

Vi sono oltre 200 diversi tipi di cancro e oltre 60 categorie di molecole chemioterapiche, ma la distinzione essenziale avviene tra farmaci citostatici (che impediscono la replicazione delle cellule, ma non distruggono quelle maligne già presenti), e citotossici (che invece inducono la morte cellulare). Generalmente per trattare il cancro si usano più farmaci contemporaneamente, appartenenti a classi differenti ed aventi diversi meccanismi d'azione. Tale approccio è preferito rispetto all'utilizzo di un solo farmaco a dosaggi elevati. Gli effetti collaterali di maggiore entità sono detti "tossicità dose-limitanti" poiché limitano la quantità massima di chemioterapia che può essere utilizzata.

La chemioterapia è capace di indurre molte complicanze, sia acute che croniche, a carico del sistema endocrino. Comunque, uno degli organi bersaglio più colpiti è l'apparto riproduttivo con l'insorgenza di problemi di fertilità. La fertilità può essere infatti compromessa solo temporaneamente o in maniera definitiva.

**1.3. Agenti alchilanti:** gli agenti chemioterapici alchilanti sono un gruppo di farmaci che inibiscono la moltiplicazione cellulare aggiungendo un gruppo alchilico al DNA. Ne risulta una inibizione della moltiplicazione cellulare sia in cellule anormalmente proliferanti, come le cellule tumorali, sia in cellule con alta attività proliferativa non maligne, come le cellule gonadiche. Pertanto gli agenti alchilanti sono associati a insufficienza gonadica precoce e a infertilità maschile. La disfunzione delle cellule di Leydig può insorgere nel 10-57% dei pazienti sopravvissuti con tumore in età pediatrica dopo trattamento con agenti alchilanti, ma la maggior parte dei casi la produzione di testosterone è compensata da elevati valori di LH. Gli agenti alchilanti più comunemente usati sono elencati in Tabella 2.

**2.3. Metalli pesanti:** includono il cisplatino e carboplatino, utilizzati per il trattamento di diversi tumori solidi come i tumori a cellule germinali gonadici, tumori del sistema nervoso centrale e medulloblastoma. L'uso di CT con metalli pesanti è stato associato a un più alto rischio di disfunzione gonadica sia nei maschi che nelle femmine.

**3.3 Esposizione prolungata a glucocorticoidi sistemici:** bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta possono essere esposti a steroidi sistemici ad alte dosi per molti mesi, con potenziali conseguenze durature sulla salute delle ossa e sul metabolismo.

**4.3. Inibitori della tirosina chinasi:** Imatinib mesilato, un inibitore della tirosin-chinasi, è utilizzato come terapia di prima linea nei bambini con leucemia mieloide cronica, o in pazienti con tumori solidi recidivati. L'Imatinib causa decelerazione della crescita lineare. Quale sia il meccanismo alla base del deficit staturale non è ben compreso, ma può comportare alterazioni a carico dell'asse GH-IGFI e effetti scheletrici diretti. Tra gli effetti collaterali più comuni è inoltre riportato anche l'ipotiroidismo primario.

| Categoria                      | Farmaco  | Possibili complicazioni  |
|--------------------------------|--|--|
| Agenti alchilanti              | Busulfano; carmustina; Clorambucil; ciclofosfamide; Dacarbazina; Isofosfamida; Lomustina; mecloretamina; Melfalan; procarbazine; temozolomide; Tiotepa | Insufficienza ovarica primitiva, insufficienza testicolare; ipogonadismo (spesso subclinico) |
| Glucocorticoidi                | Desametasone; prednisone   | Obesità; ridotta densità minerale ossea  |
| Metalli pesanti                | Cisplatino; carboplatino   | Insufficienza ovarica primitiva; insufficienza testicolare                                   |
| Immunomodulatori               | Interferone  | Malattia tiroidea autoimmune   |
| Inibitori della tirosinchinasi | Imatinib; sorafenib; sunitinib   | Alterata crescita; ipotiroidismo primitivo   |
| Anti-CTLA4                     | Ipilimumab   | Ipfosite autoimmune; malattia tiroidea autoimmune  |
| Altro                          | acido retinoico  | bassa statura  |

**5.3. Modulatori del sistema immunitario:** anticorpi monoclonali anti-CTLA-4, utilizzati per il trattamento di tumori solidi recidivanti, possono causare ipofisite e vari deficit HP (principalmente ipotiroidismo centrale e insufficienza surrenalica centrale), permanenti in oltre il 50% dei casi. Pazienti trattati con immunomodulatori come interferone e ipilimumab, nivolumab, tremelimumab, e pembrolizumab possono sviluppare una tiroide autoimmune o più raramente ipertiroidismo. Bambini affetti da neuroblastoma trattati con acido 13-cis-retinoico possono avere





**Azienda Ospedaliero-Universitaria MEYER**  
CLINICA PEDIATRICA 1  
Direttore Prof Maurizio de Martino  
**AUXOENDOCRINOLOGIA**  
Contatti:  
tel 055-5662585 lun-mer-ven (*Dott. Stagi*)  
tel 055-5662585 mar-giov (*Dott.ssa Papagnoli*)  
Tel dalle 12:00 alle 13:00  
viale Pieraccini 24, Firenze



danni irreversibili sulle cartilagini di accrescimento e sono a rischio di un'altezza definitiva in età adulta significativamente compromessa.

### **Il Gruppo di Lavoro di Auxoendocrinologia oncologica (Endo-Onco)**

L'Auxoendocrinologia Pediatrica si occupa di:

1) **inquadramento, diagnosi e terapia** delle malattie endocrine afferenti alle seguenti aree:

- Tiroide
- Paratiroidi
- Ipotalamo ed ipofisi
- Surrene
- Gonadi e fertilità
- Metabolismo minerale osseo (ridotta densità ossea, osteoporosi)
- Malattie endocrino-metaboliche
- Magrezza ed obesità
- Patologie endocrine indotte da farmaci, terapie mediche e chirurgiche (nel corso di patologie neurochirurgiche, oncologiche, neuro-oncologiche e trapianto di midollo osseo).

La costituzione di un **Gruppo di Lavoro apposito di Auxoendocrinologia Oncologica (Endo-Onco)** si propone di promuovere la qualità nella assistenza, la ricerca scientifica e la formazione specialistica nell'ambito dei tumori endocrini e neuroendocrini, così come per i disordini endocrinologici e metabolici nel paziente oncologico, neuro-oncologico, dei pazienti neurochirurgici e di quelli sottoposti a trapianto.

Negli ultimi anni, l'Endocrinologia Oncologica ha registrato notevoli progressi nella conoscenza della biologia tumorale, dei meccanismi molecolari alla base della tumorigenesi e del network tra processi energetici, metabolici e sviluppo delle neoplasie. Numerosi agenti antitumorali oggi disponibili rientrano nel campo delle bioterapie e delle terapie a bersaglio molecolare e provengono dalla ricerca endocrinologica applicata all'oncologia. Tumori endocrini, neuroendocrini ed ormono-responsivi hanno rappresentato il sottogruppo di neoplasie in cui, recentemente, si sono registrati i più sensibili progressi nel trattamento medico. In questo progresso, il ruolo della multidisciplinarietà ha rappresentato il fattore determinante.



Azienda Ospedaliero-Universitaria MEYER

CLINICA PEDIATRICA 1

Direttore Prof Maurizio de Martino

AUXOENDOCRINOLOGIA

Contatti:

tel 055-5662585 lun-mer-ven (*Dott. Stagi*)

tel 055-5662585 mar-giov (*Dott.ssa Papagnoli*)

Tel dalle 12:00 alle 13:00

viale Pieraccini 24, Firenze



## Popolazione di riferimento

Pazienti pediatrici (<18 aa) con anamnesi positiva per **neoplasia e medio ed alto rischio** per patologie endocrine, auxologiche e metaboliche. Quindi, tale Gruppo di Lavoro potrebbe prendere in carico almeno 6-800 pazienti con patologie di interesse neurochirurgico, oncologico e neuro-oncologico e eseguire ogni anno circa 400 prestazioni di Day Hospital e circa 2000 prestazioni ambulatoriali (tra prime visite e controlli). Il numero dei pazienti dell'area toscana stimato è di 300 pazienti.

Le categorie da definirsi a medio ed alto rischio andranno definite con i Colleghi oncologi, neuro-oncologi e neurochirurghi. Per i pazienti con basso rischio varrà il percorso sino ad ora effettuato con invio da parte del Curante o dei Colleghi dei rispettivi Servizi al sospetto di una patologia di nostra pertinenza.

## Principali patologie che saranno trattate:

- tumori della tiroide, surrene, ipofisi ed altri tumori endocrini e loro conseguenze
- diagnostica e terapia dell'ipopituitarismo e dell'insufficienza delle ghiandole periferiche, con particolare riferimento a quelle indotte dai trattamenti chemio-radioterapici
- diagnostica e terapia delle patologie dell'adenoipofisi e della neuroipofisi organiche o funzionali
- tumori neuroendocrini e loro conseguenze
- diagnosi e terapia delle patologie surrenaliche (patologia della corticale e della midollare del surrene) primitive o secondarie
- diagnosi e cura delle patologie endocrine della crescita e dello sviluppo (ritardo di crescita, pubertà precoce e pubertà tardiva)
- diagnosi e cura della patologia organica e funzionale della tiroide (noduli tiroidei, gozzo multinodulare, tumore della tiroide, forme di iper o ipo funzione ghiandolare)
- diagnosi del diabete mellito tipo 2 conseguenza delle patologie e trattamenti di base
- diagnosi e terapia dell'obesità e sindrome metabolica
- ecografia della tiroide, paratiroidi, del surrene, delle gonadi maschili e femminili
- mineralometria ossea nello studio e terapia dei disordini del metabolismo e densità ossea
- impedenzometria dello studio e terapia dei disordini del metabolismo
- agoaspirato eco-guidato dei noduli tiroidei



Azienda Ospedaliero-Universitaria MEYER

CLINICA PEDIATRICA 1

Direttore Prof Maurizio de Martino

AUXOENDOCRINOLOGIA

Contatti:

tel 055-5662585 lun-mer-ven (Dott. Stagi)

tel 055-5662585 mar-giov (Dott.ssa Papagnoli)

Tel dalle 12:00 alle 13:00

viale Pieraccini 24, Firenze



- diagnostica e terapia delle malattie endocrine indotte dai trattamenti farmacologici e radioterapici
- diagnostica e terapia dell'ipercorticosurrenalismo e dell'ipocorticosurrenalismo primario e secondario
- diagnostica e terapia dell'ipertiroidismo primario e dell'ipotiroidismo primario e secondario
- terapie per il controllo degli effetti collaterali della chemio/radioterapia con potenziali ricadute endocrinologiche
- Complicazioni auxo-endocrinologiche e ginecologiche pediatriche delle sindromi paraneoplastiche
- patologie endocrino-metaboliche favorite da procedure neurochirurgiche

### Figure professionali ed apparecchiature

Il Gruppo di Lavoro, all'interno della SOD di Auxoendocrinologia e Ginecologia Pediatrica, dovrà occuparsi, attraverso attività di consulenza ed ambulatoriale, di day service e di day hospital, oltre a ricoveri specialistici, **dell'inquadramento e del follow-up auxologico, endocrinologico, andrologico, ginecologico, della fertilità e della correzione e riduzione della massa ossea ed osteoporosi dei pazienti oncologici e post-oncologici.**

**Tale attività dovrebbe essere gestita da almeno 2 medici Pediatri Endocrinologi e 2 medici Pediatri Ginecologi ed 1 medico con esperienza andrologia pediatrica, 1 Psicologo** (per il follow-up post-oncologico), **1 Dietista** (essenziale anche nella parte di follow-up post-oncologico: crescita, obesità, sindrome metabolica, disordini endocrinologici, ipogonadismo, osteoporosi, etc), **che dovrebbero essere affiancati da 1-2 Infermieri Pediatrici dedicati** (per le attività di counseling, training delle terapie, esecuzione dei test diagnostici, etc).

L'attività del Gruppo di Lavoro si avvarrà delle interazioni con tutte le specialità presenti nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Anna Meyer e necessarie all'inquadramento, follow-up e trattamento del paziente.

Per una corretta valutazione auxoendocrinologica l'ambulatorio dovrà essere dotato di **uno statimetro di Harpenden** per misurazione eretta e seduta, **una bilancia classica non elettronica, un orchidometro, un plicometro, un antropometro, uno sfigmomanometro pediatrico.** Le attività ambulatoriali si avvarranno anche di un **impedenziometro, un ecografo, ed un apparecchio per la valutazione della densità ossea, oltre che di software gestionali adeguati.**

## Obiettivi generali

- Garantire la **presa in carico precoce** auxologica, endocrinologica, ginecologica, andrologica, della fertilità e metabolica dei pazienti oncologici, neuro-oncologici, trapiantati e neurochirurgici alla diagnosi (in consulenza e collaborazione con i Colleghi Oncologi Pediatri, Neurooncologi e Neurochirurghi).
- Garantire il **follow-up** auxologico, endocrinologico, ginecologico, andrologico, della fertilità e metabolico dei pazienti oncologici, neuro-oncologici, trapiantati e neurochirurgici successivamente alla diagnosi e durante le terapie (in consulenza e collaborazione con i Colleghi Oncologi Pediatri, Neurooncologi e Neurochirurghi).
- Garantire il **follow-up** auxologico, endocrinologico, ginecologico, andrologico, della fertilità e metabolico dei pazienti post-oncologici (collaborazione con i Colleghi Oncologi Pediatri, Neurooncologi e Neurochirurghi) attraverso la **continuità assistenziale dei pazienti a medio ed alto rischio di complicanze auxoendocrinologiche** (valutazioni periodiche della crescita, dello sviluppo puberale, della qualità ossea e della presenza di disfunzioni endocrine in modo da consentire una diagnosi precoce, un inizio precoce di una eventuale terapia e ridurre i rischi di ulteriori complicanze). Ciò vista la frequente importanza delle problematiche in oggetto e la loro influenza in un momento delicato dove crescita, sviluppo e fertilità sono fondamentali.
- **Aumentare la disponibilità di accesso** alle visite specialistiche auxologiche, endocrinologiche, ginecologiche ed andrologiche pediatriche.
- **Individuare e prevenire le complicanze** legate alle terapie (radiante, chemioterapia, etc).

## Attività di formazione e ricerca

- promozione di Seminari di aggiornamento clinico e scientifico
- promozione di progetti di ricerca clinica e traslazionale in endocrinologia oncologica, anche riguardanti i tumori endocrini, neuroendocrini e ormono-dipendenti.
- promozione della collaborazione e del confronto tra tutti i ricercatori in ambito endocrino-oncologico ed onco-endocrinologico, sia nel campo della ricerca di base che della ricerca clinica
- sostenere studi multicentrici, sia osservazionali che interventistici, favorendo l'interazione tra i vari centri di riferimento italiani
- favorire l'approccio multidisciplinare al paziente e alla ricerca in questo ambito
- organizzare eventi formativi-divulgativi che coinvolgano anche le associazioni pazienti





Azienda Ospedaliero-Universitaria MEYER

CLINICA PEDIATRICA 1

Direttore Prof Maurizio de Martino

AUXOENDOCRINOLOGIA

Contatti:

tel 055-5662585 lun-mer-ven (*Dott. Stagi*)

tel 055-5662585 mar-gio (*Dott.ssa Papagnoli*)

Tel dalle 12:00 alle 13:00

viale Pieraccini 24, Firenze



### **Attività di consulenza/ambulatoriale/day service/day hospital:**

**Attività di consulenza:** avrà luogo giornalmente presso il reparto di Oncologia/trapianti, neuro-oncologia e neurochirurgia. Tale attività si integrerà nella formazione o, laddove già presenti (GOM di neuro-oncologia, ambulatorio del basi cranio, etc), nella partecipazione a gruppo di lavoro multidisciplinari per la discussione dei casi clinici.

**Attività ambulatoriale:** verrà svolta con cadenza bisettimanale e si differenzierà in 5 principali tipologie (che verranno organizzate differentemente per garantire la migliore presa in carico):

- **ambulatori/day service di endocrinologia oncologica:** vengono valutati pazienti portatori di problematiche endocrinologiche sia primitive che insorte conseguentemente a patologie oncologiche. Un aspetto caratterizzante è quello auxologico che considera i pazienti in età pediatrica, portatori di deficit endocrini secondari a neoplasie del sistema nervoso centrale o ai trattamenti anti-neoplastici instaurati. Quest'ultima attività viene svolta con modalità multidisciplinare in stretta collaborazione con i colleghi dell'Oncologia, Trapianti, Neurochirurgia e Neuro-oncologia Pediatrica;
- **ambulatori/day service multidisciplinari per pazienti post-oncologici con obesità e sindrome metabolica:** tale ambulatorio coinvolgerà 5 differenti figure professionali (endocrinologo pediatra, dietista, psicologo clinico, infermiere professionale ed esperto di scienze motorie) per un percorso completo e multidisciplinare in presenza di forme di obesità e sindrome metabolica conseguenti a patologie neurochirurgiche, oncologiche, neuro-oncologiche ed a trattamenti medici, radio o chemioterapici.
- **ambulatori/day service multidisciplinari per pazienti post-oncologici con ipofunzione gonadica e problemi della fertilità:** tale ambulatorio coinvolgerà 4 differenti figure professionali (endocrinologo pediatra, andrologo o ginecologo, psicologo clinico) per un percorso completo e multidisciplinare in presenza di forme di ipofunzione gonadica e problemi relativi alla fertilità conseguenti a patologie neurochirurgiche, oncologiche, neuro-oncologiche ed a trattamenti medici, radio o chemioterapici.
- **ambulatori/day service multidisciplinari per pazienti post-oncologici con disordini ossei ed osteoporosi:** tale ambulatorio coinvolgerà 7 differenti figure professionali (endocrinologo pediatra, dietista, psicologo clinico, infermiere professionale, ortopedico, fisioterapista ed esperto di scienze motorie) per un percorso completo e multidisciplinare in presenza di forme di osteoporosi e quadri



**Azienda Ospedaliero-Universitaria MEYER**

**CLINICA PEDIATRICA 1**

**Direttore Prof Maurizio de Martino**

**AUXOENDOCRINOLOGIA**

Contatti:

tel 055-5662585 lun-mer-ven (*Dott. Stagi*)

tel 055-5662585 mar-giov (*Dott.ssa Papagnoli*)

Tel dalle 12:00 alle 13:00

viale Pieraccini 24, Firenze



plurifratturativi conseguenti a patologie neurochirurgiche, oncologiche, neuro-oncologiche e/o patologie secondarie a trattamenti chirurgici, medici, radio o chemioterapici ad interesse auxologico od endocrinologico.

• **ambulatori/day service multidisciplinari di patologia tiroidea:** vengono considerati pazienti affetti da patologia tiroidea che necessitano di una valutazione clinico-terapeutica sia di tipo medico-endocrinologico e chirurgico.

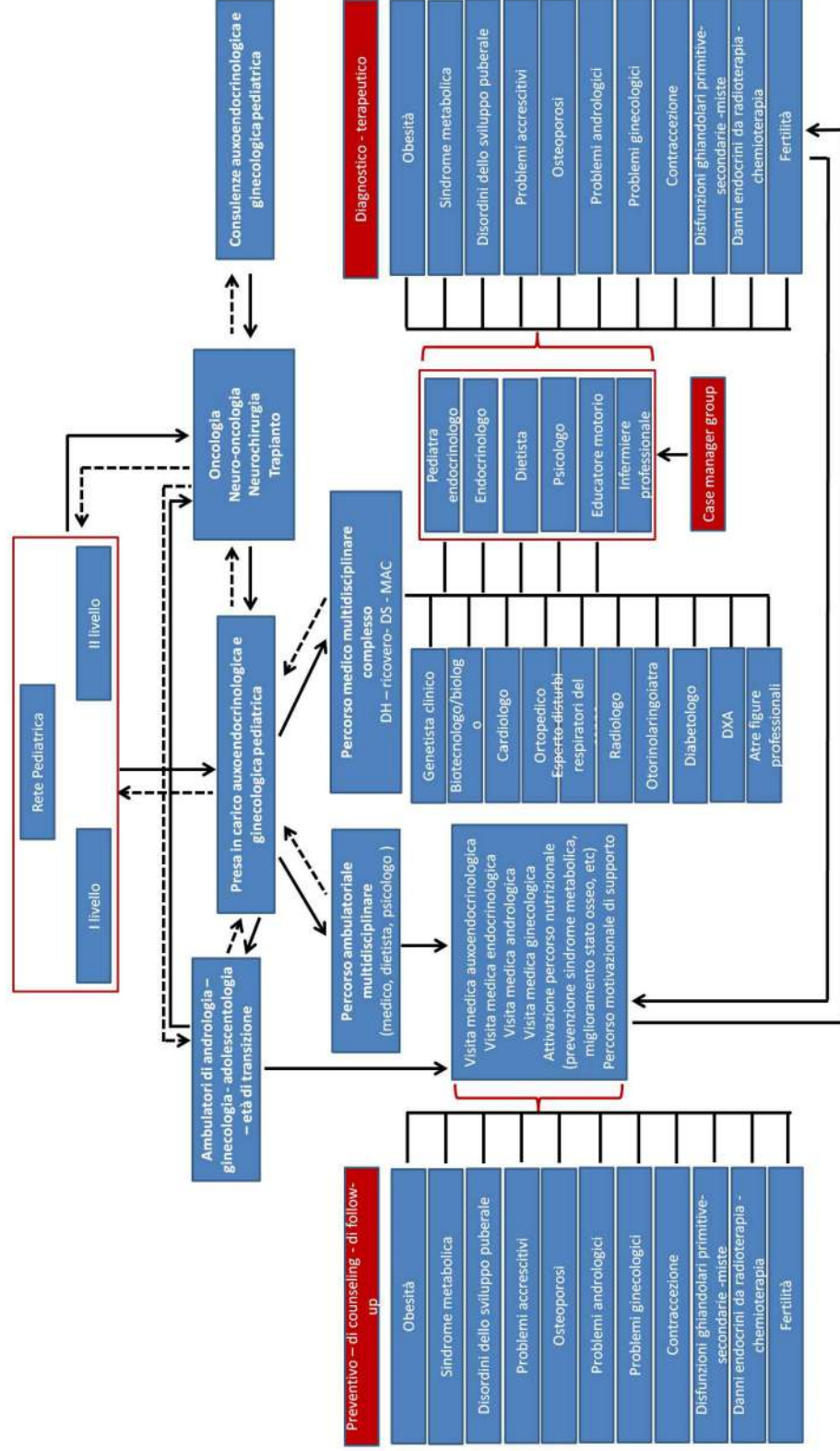
**Attività di day hospital:** il day hospital di Auxoendocrinologia oncologica avrà luogo il mercoledì mattina presso il DH centralizzato oppure le attività saranno dislocate presso l'oncologia/neuro-oncologia/trapianti a seconda delle diverse tipologie e necessità dei pazienti.

#### **Pazienti ad alto rischio**

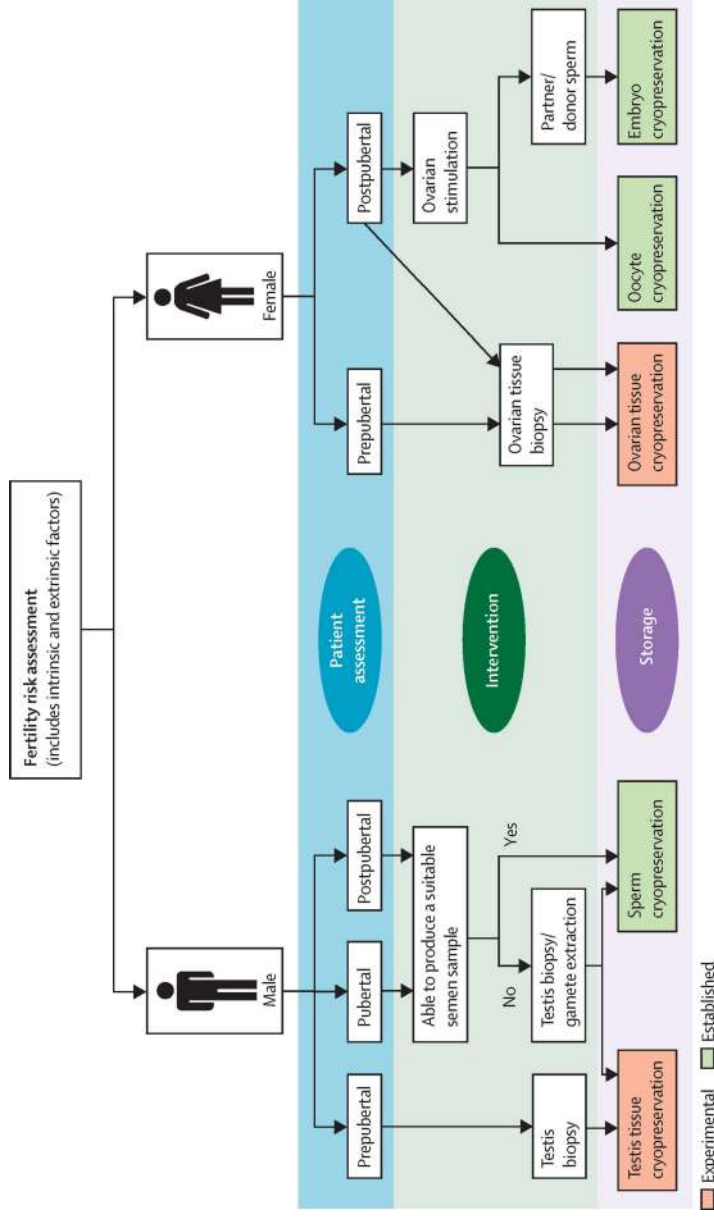
Interventi neurochirurgici sulla regione ipotalamo-ipofisaria  
Interventi chirurgici coinvolgenti la ghiandola tiroide  
Interventi chirurgici coinvolgenti le ghiandole surrenali  
Interventi chirurgici coinvolgenti le gonadi  
Radioterapia craniale  
Radioterapia cranio-spinale  
Irradiazione total body  
Irradiazione di collo, torace, mediastino  
Irradiazione Addominale, pelvica, genitourinaria  
Trattamento con (131) -I-Metaiodobenzylguanine  
Agenti alchilanti  
Glucocorticoidi (terapie continuate per lunghi periodi ed alte dosi)  
Metalli pesanti  
Immunomodulatori  
Inibitori della tirosinchinasi  
Anti-CTLA4

#### **Pazienti ad medio rischio**

Interventi chirurgici per problematiche oncologiche uro-genitali  
Interventi per idrocefalo  
Interventi per craniostenosi  
Disgenesia cerebrale  
Traumi cranici maggiori  
Cisti aracnoidi  
Altro



Flow-chart delle attività ed interazioni con gli altri Interlocutori del paziente.



Strategie per la preservazione della fertilità nei bambini e giovani adulti.



Prevalenza di ridotto BMD tra i sopravvissuti di tumore insorto in età evolutiva

| Cancer Diagnosis | Sample Size     | Mean Age Diagnosis (years) | Mean Age Follow-up (years) | Method | Site            | Mean Z-score       | % low BMD (Z < -1) | % very low BMD (Z < -2) | Risk factors associated BMD deficits                  |
|------------------|-----------------|----------------------------|----------------------------|--------|-----------------|--------------------|--------------------|-------------------------|---|
| ALL              | 95              | 4.0 <sup>a</sup>           | 16.2 <sup>a</sup>          | DXA    | LS              | -0.55              |                    |                         |   |
| Mixed            | 60              | 6.3                        | 12.4                       | DXA    | LS              | -0.28              |                    | 8%                      | Decreased weight, height, and calcium intake          |
| ALL              | 75 <sup>b</sup> | 6.8                        | NA                         | DXA    | TB              | 0.22               | 11%                | 0%                      | Less time since completion of maintenance therapy     |
| ALL              | 106             | 5.8                        | 15.9                       | DXA    | LS              | 0.02               | 22%                |                         | High cumulative methotrexate and corticosteroid doses |
| ALL              | 23              | 5.4                        | 17.2                       | DXA    | LS              | 0.33               |                    | 4%                      | Low calcium intake                                    |
| ALL              | 29              | 6.9 <sup>a</sup> male      | 16.6 <sup>a</sup> male     | DXA    | NA              | NA                 |                    |                         | Male gender, CRT                                      |
| ALL              | 31              | 6.9 <sup>a</sup>           | 23.0 <sup>a</sup>          | QCT    | LS <sup>d</sup> | -1.25 <sup>a</sup> |                    |                         |   |
|                  |                 |                            |                            | DXA    | LS              | -0.74 <sup>a</sup> |                    |                         |   |
| ALL              | 24              | 6.8 male                   | 23.4 male                  | DXA    | FN              | -1.07              |                    | 45.8%                   | Impaired growth hormone secretion                     |
| HD               | 22              | 14.7                       | 24.1                       | DXA    | LS              | -0.55 HD           | 41% HD             |                         | High corticosteroid dose                              |
| NHL              | 20              | 6.1                        | 14.1                       |        | LS              | -0.83 NHL          | 50% NHL            |                         |   |
| GCT              | 28              | 11.5                       | 23.1                       | DXA    | LS <sup>d</sup> | -1.1               | 67.9%              | 25.0%                   | Male gender, Low lean mass                            |
| ALL              | 141             | 4.0 <sup>a</sup>           | 15.9 <sup>a</sup>          | QCT    | LS              | -0.78              |                    |                         | Male gender, Caucasian, CRT                           |
| Mixed            | 40              | 12.7                       | 25.8                       | SXA    | DR              | -1.57              |                    |                         | Gonadal dysfunction                                   |
| Brain tumor      | 24              | 6.7                        | 12.1                       | DXA    | TB              | -0.47              |                    |                         | Low calcium intake, Male gender                       |
| Brain tumor      | 25              | 8.5                        | 15.6                       | DXA    | TB              | -0.91              | 44%                | 20%                     |   |
| Wilms tumor      | 31              | 3.6                        | 13.7                       | DXA    | TB              | 0.28               | 23.4%              | 16.1% <sup>a</sup>      | Low levels of physical activity                       |

ALL, acute lymphoblastic leukemia; CRT, cranial radiation; DR, 1/3 distal radius; DXA, dual X-ray absorptiometry; FN, femoral neck; GCT, intracranial germ cell tumor; HL, Hodgkins lymphoma; LS, lumbar spine; NHL, NA, not available; Non-Hodgkins lymphoma; OS, osteosarcoma; QCT, quantitative computed tomography; Ref., reference; SXA, single X-ray absorptiometry; TB, total body; UD, ultradistal. <sup>a</sup>Median; <sup>b</sup>Only 69% of participants had completed ALL therapy at BMD evaluation; <sup>c</sup>Bone mineral apparent density was calculated to correct for bone size; <sup>d</sup>Lumbar spine trabecular BMD; <sup>e</sup>Proportion of survivors with a T-score below -1; <sup>f</sup>Proportion of survivors with a T-score below -2.5; <sup>g</sup>Proportion of survivors with a Z-score below -2.5.



Azienda Ospedaliero-Universitaria

**Azienda Ospedaliero-Universitaria MEYER**  
**CLINICA PEDIATRICA 1**  
Direttore Prof. Maurizio de Martino  
**AUXOENDOCRINOLOGIA**

Contatti:

tel. 055-5662585 lun-mer-ven (*Dott. Stagi*)  
tel. 055-5662585 mar-giovedì (*Dott.ssa Papagnoli*)  
Tel. dalle 12:00 alle 13:00  
viale Pieraccini 24, Firenze

