



Corso di dottorato di ricerca in:

“Alimenti e Salute Umana”

Ciclo 33°

Titolo della tesi

“Approccio multimodale per la gestione dei bambini con tumore della  
fossa cranica posteriore: uno studio pilota”

Dottorando  
Dott.ssa Valentina Dolcemascolo

Supervisore  
Prof. Giuseppe Damante

Co-Supervisore  
Prof. ssa Paola Cogo

**Anno 2021**

## Abstract

**Introduzione.** Circa il 60-70% dei tumori del sistema nervoso centrale in età pediatrica è localizzato nella fossa cranica posteriore e le entità più comuni sono medulloblastoma (MB, 40%) e astrocitoma pilocitico (AP, 20-35%). Grazie alle innovazioni in ambito diagnostico-terapeutico degli ultimi decenni il tasso di sopravvivenza dei bambini con tumore della fossa cranica posteriore (PFT) è progressivamente aumentato al costo però di maggiore rischio di sequele non solo di tipo medico ma anche di tipo neuropsicologico, psico-sociale e adattivo. Ad oggi, l'uso di tecniche avanzate di risonanza magnetica (RM) ha del potenziale nel rivelare informazioni addizionali sulle basi fisiopatologiche delle complicanze neurocognitive indotte dalla neoplasia cerebrale e dal suo trattamento. Lo scopo del presente progetto è quello di individuare le possibili correlazioni tra l'*outcome* neurocognitivo e il danno strutturale cerebrale nei bambini trattati per PFT.

**Materiali e metodi.** Abbiamo arruolato i bambini trattati per PFT tra il 2012 e il 2017 presso la Clinica Pediatrica dell'Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale (ASUFC). La *performance* cognitiva, neuropsicologica e del linguaggio è stata valutata rispettivamente attraverso la “*Wechsler Intelligence Scale for Children–IV Edition*” (WISC-IV), la “*Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition* (NEPSY II) e la “Batteria per la Valutazione del Linguaggio in Bambini dai 4 ai 12 anni” (BVL 4-12). Attraverso il *software* “MRICron” abbiamo disegnato per tutti i pazienti, su sequenze RM T1-*weighted*-MPRAGE, i volumi di interesse (VOI) delle cavità della resezione tumorale, dei ventricoli e dell'inserzione frontale delle derivazioni ventricolo-peritoneali (DVP). Abbiamo quindi creato delle mappe di sovrapposizione dei VOI, rappresentate da un codice-colore, per le funzioni cognitive deficitarie. In una seconda analisi, sfruttando la *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) e il *software* “DTI Studio” abbiamo eseguito, su sequenze tridimensionali-DTI, la ricostruzione trattografica dei fasci spino-cerebellari (SC), dento-rubro-talamo-corticali e cortico-ponto-cerebellari e analizzato specifici parametri tra cui l'anisotropia frazionale (AF), l'indice planare (IP), l'indice sferico (IS) e i volumi dei fasci cerebellari.

Le variabili continue sono state espresse come media o mediana. Per le variabili non parametriche le differenze tra gruppi sono state valutate attraverso il test dei ranghi di Wilcoxon per dati appaiati. Le associazioni tra gli *score* di WISC-IV, NEPSY-II, BVL 4-12 e le caratteristiche quantitative dei fasci cerebellari sono state valutate con l'indice di correlazione R per ranghi di Spearman. È stato considerato statisticamente significativo un *P-value*  $\leq 0.05$ .

**Risultati.** Quattordici bambini affetti da PFT sono stati trattati presso la Clinica Pediatrica della ASUFC tra il 2012 e il 2018. Di questi bambini 3 sono stati esclusi per mancato consenso allo studio da parte dei genitori, 2 perché di lingua madre straniera, 1 per deficit visivo post-trattamento, 1 per evidenza di malattia in progressione al momento dell'arruolamento. Sette pazienti con età mediana alla diagnosi di 5.3 anni (range interquartile, IQR 2.2-8.1) trattati per MB (29%) e AP (71%) sono quindi stati arruolati nello studio. Tutti i bambini sono stati sottoposti a resezione chirurgica completa. In 6 casi è stato diagnostico un idrocefalo, trattato con DVP in due di questi. L'età mediana del gruppo al momento della valutazione neuropsicologica era di 7.3 anni (IQR 4.4-15.7). Il quoziente intellettivo totale (QIT) medio del gruppo è risultato di 84 (range 67-93). I bambini hanno mostrato prestazioni peggiori in compiti specifici della NEPSY-II e della BVL 4-12 riguardanti le funzioni esecutive, la memoria di lavoro, la precisione visuo-motoria e il linguaggio espressivo. I VOI relativi alle funzioni deficitarie hanno evidenziato una maggiore sovrapposizione a livello vermiano sinistro e del ventricolo laterale omolaterale dilatato. A questi risultati fa eccezione la fluenza narrativa, associata isolatamente all'ingrandimento del ventricolo laterale sinistro e la memoria narrativa che ha presentato maggiore sovrapposizione dei VOI a livello del quarto ventricolo e alla dilatazione del ventricolo laterale sinistro. La ricostruzione trattografica dei fasci cerebellari ha evidenziato una correlazione tra il QIT e il fascio parieto-ponto-cerebellare destro (indice planare,  $r_s = 0.886$ ,  $p = 0.033$ ; indice sferico, IS,  $r_s = -1$ ,  $p = 0.017$ ), tra la copia di disegno e il fascio SC destro (volume,  $r_s = 0.9$ ,  $p = 0.009$ ) e sinistro (AF,  $r_s = 0.9$ ,  $p = 0.009$ ), tra l'imitazione della posizione delle mani e il fascio temporo-ponto-cerebellare destro ( $r_s = 0.782$ ,  $p = 0.048$ ), tra la fluenza narrativa e il fascio fronto-ponto-cerebellare sinistro (AF,  $r_s = 0.912$ ,  $p = 0.016$ ; IS,  $r_s = -0.971$ ,  $p = 0.003$ ).

**Conclusione.** I risultati ottenuti nella nostra casistica suggeriscono che i deficit cognitivi e neuropsicologici riscontrati nei bambini trattati per PFT possono essere associati a lesioni anatomiche specifiche. In particolare, la lesione della regione cerebellare mediana, l'idrocefalo e la perdita dell'integrità della sostanza bianca cerebrale possono avere un ruolo nell'*outcome* neurocognitivo a lungo termine di questa categoria di pazienti. La possibilità di correlare il dato neuroradiologico macro e microstrutturale cerebrale con funzioni cognitive e neuropsicologiche età-specifiche è fondamentale per creare un approccio clinico centrato sul paziente riducendo il danno secondario alla malattia, alle sue complicanze e alla tossicità trattamento-dipendente.

## Sommario

Introduzione .....	7
Tumori del sistema nervoso centrale.....	7
Tumori della fossa cranica posteriore .....	9
Manifestazioni cliniche.....	9
Principali istotipi tumorali della fossa cranica posteriore.....	12
Medulloblastoma.....	12
Astrocitoma pilocitico.....	17
Sequela a lungo termine nei bambini trattati per tumori della fossa cranica posteriore .....	21
Complicanze mediche.....	21
Complicanze neurocognitive e psico-sociali .....	22
Ruolo del cervelletto .....	26
Controllo delle funzioni motorie .....	26
Ruolo del cervelletto nel danno neuro-cognitivo.....	27
La sindrome del mutismo cerebellare .....	33
Metodiche di <i>neuroimaging</i> per lo studio e il <i>follow-up</i> dei tumori della fossa cranica posteriore .....	35
Risonanza magnetica standard.....	35
<i>Neuroimaging</i> avanzato e fisiopatologia del deficit neurocognitivo.....	36
Razionale e obiettivi del progetto .....	40
Materiali e metodi .....	42
Partecipanti.....	42
Valutazione neuropsicologica .....	43
Abilità cognitive (WISC-IV) .....	43
Funzioni neuropsicologiche (NEPSY-II) .....	44
Valutazione del linguaggio (BVL 4-12).....	48
Neuroimaging.....	49
Analisi dei dati.....	50
Valutazione neuropsicologica.....	50
Abilità cognitive (WISC-IV) .....	50
Funzioni neuropsicologiche (NEPSY-II).....	50

Valutazione del linguaggio (BVL 4-12) .....	51
Elaborazione delle immagini RM – Volumetria.....	51
Elaborazione dei VOI.....	51
Calcolo dei volumi lesionali .....	52
Elaborazione delle immagini RM – Trattografia.....	53
Disegno dei fasci di fibre .....	53
Analisi statistica .....	54
Risultati .....	55
Popolazione arruolata e caratteristiche cliniche .....	55
Caratteristiche neuropsicologiche .....	58
WISC-IV .....	58
NEPSY-II.....	58
BVL 4-12.....	61
Analisi degli skill microlinguistici (fonologici, lessicali, grammaticali, sintassi, tratti prosodici) .....	61
Analisi degli skill macrolinguistici (skill narrativi).....	61
Studio volumetrico .....	63
Rappresentazione dei VOI.....	63
Sovrapposizione dei VOI per le funzioni deficitarie .....	64
Trattografia.....	66
Correlazione tra la <i>performance</i> neuropsicologica e i fasci di fibre.....	68
Fasci e abilità cognitive (WISC-IV) .....	68
Fasci e funzioni neuro-psicologiche (NEPSY-II) .....	68
Fasci e linguaggio (BVL 4-12) .....	72
Discussione .....	76
Pattern neuropsicologico .....	76
Associazione della performance neurocognitiva con la volumetria cerebrale .....	81
Associazione della <i>performance</i> neurocognitiva con la trattografia .....	84
Conclusione.....	90
Limiti del progetto .....	92
Bibliografia .....	93

# Introduzione

## Tumori del sistema nervoso centrale

I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) rappresentano la seconda neoplasia più comune in età pediatrica e la causa più frequente di tumore solido nei bambini[1].

L'incidenza dei tumori primitivi del SNC nel bambino varia a seconda dei paesi, dell'età di inclusione, del tipo e della sede delle lesioni. Negli Stati Uniti l'incidenza è di 4,53/100.000 bambini-anno sotto i 20 anni e di 4,61 per i bambini sotto i 15 anni. In Europa, l'incidenza è di 2,99/100.000 anno per i pazienti di età inferiore ai 15 anni [2].

Le neoplasie del SNC sono la causa di morte più comune tra i tumori infantili e il 60% dei bambini che sopravvive ad un tumore cerebrale va incontro ad un grado variabile di disabilità che incide sulla qualità di vita[3,4].

I tumori cerebrali vengono stratificati secondo la più aggiornata classificazione della *World Health Organization* (WHO) del 2016 nella quale le caratteristiche istopatologiche si combinano con i dati molecolari-genotipici associati alla lesione (figura 1) [5].

Circa il 60-70% dei tumori del SNC in età pediatrica è localizzato nella fossa cranica posteriore (FCP) e le entità più comuni sono medulloblastoma (MB, 40%), astrocitoma pilocitico (AP, 20-35%) ed ependimoma (10%)[6]. Tumore teratoide/rabdoide atipico, tumore epidermoide, emangioblastoma, schwannoma, gangliocitoma cerebellare, meningioma e metastasi intracraniche rappresentano una percentuale minore di tipi istologici sottotentoriali[7].

Il restante 30-40% dei tumori pediatrici del SNC è sopratentoriale in origine e include tumori della via ottica, tumori ipotalamici, craniofaringioma, tumori intraventricolari e gliomi[8].

Se i tumori sopratentoriali sono più frequenti nei lattanti e bambini fino a 3 anni di età e dopo i 10 anni di vita, tra i 4 e i 10 anni la localizzazione sottotentoriale è quella più comune.

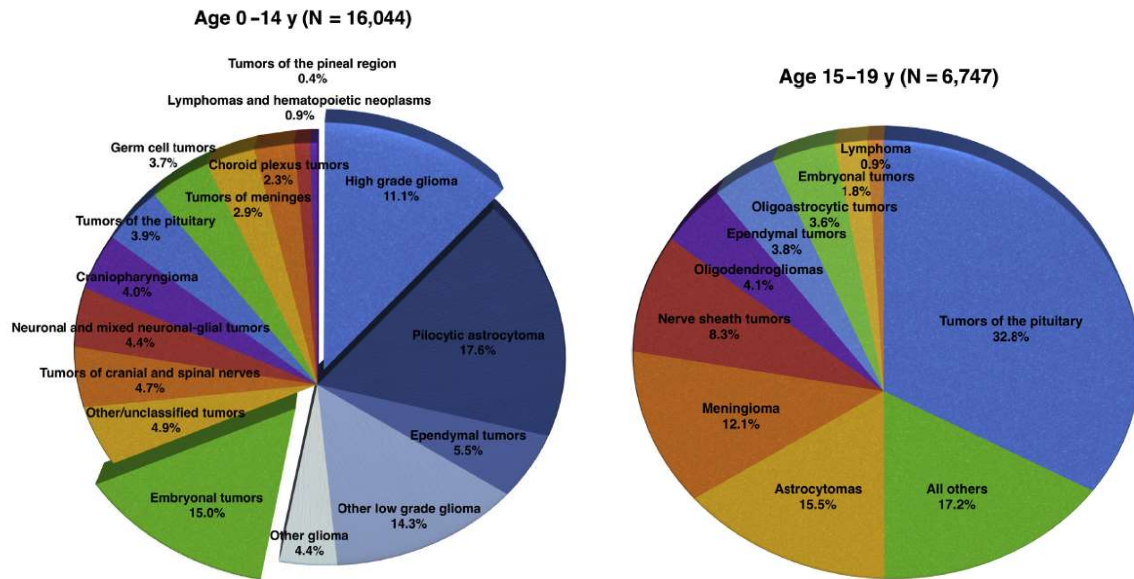
I bambini più piccoli hanno un rischio maggiore di sviluppare un tumore di origine embrionaria (MB, tumore teratoide atipico/rabdoide) mentre in quelli più grandi prevalgono le neoplasie di origine gliale, figura 2[1].

Circa il 5-10% dei tumori cerebrali è associato a sindromi genetiche come la neurofibromatosi di tipo 1 (glioma della via ottica), neurofibromatosi di tipo 2 (schwannoma), sclerosi tuberosa (astrocitoma subependimale), sindrome di Sturge-Weber (emangioma), malattia di Von Hippel-Lindau (emangioblastoma). Alcune sindromi familiari ad elevata predisposizione neoplastica come la sindrome di Li-Fraumeni, causata da mutazione germinale del gene p53, sono associate ad un aumentato rischio di tumore cerebrale[8,9].

<b>WHO grades of select CNS tumors</b>			
<b>Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors</b>			
Diffuse astrocytoma, IDH mutant	II	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I
Anaplastic astrocytoma, IDH mutant	III	Papillary glioneuronal tumor	I
Glioblastoma, IDH wildtype	IV	Rosette-forming glioneuronal tumor	I
Glioblastoma, IDH mutant	IV	Central neurocytoma	II
Diffuse midline glioma, H3K27M mutant	IV	Extraventricular neurocytoma	II
Oligodendroglioma, IDH mutant, and 1p/19q-codeleted	II	Cerebellar liponeurocytoma	II
Anaplastic oligodendroglioma, IDH mutant, and 1p/19q-codeleted	III	<b>Tumors of the pineal region</b>	
<b>Other astrocytic tumors</b>		Pineocytoma	I
Pilocytic astrocytoma	I	Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation	II or III
Subependymal giant cell astrocytoma	I	Pineoblastoma	IV
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	Papillary tumor of the pineal region	II or III
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III	<b>Embryonal tumors</b>	
<b>Ependymal tumors</b>		Medulloblastoma (all subtypes)	IV
Subependymoma	I	Embryonal tumor with multilayered rosettes, C19MC-altered	IV
Myxopapillary ependymoma	I	Medulloepithelioma	IV
Ependymoma	II	CNS embryonal tumor, NOS	IV
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II or III	Atypical teratoid/rhabdoid tumor	IV
Anaplastic ependymoma	III	CNS embryonal tumor with rhabdoid features	IV
<b>Other gliomas</b>		<b>Tumors of the cranial and paraspinal nerves</b>	
Angiocentric glioma	I	Schwannoma	I
Chordoid glioma of third ventricle	II	Neurofibroma	I
<b>Choroid plexus tumors</b>		Perineurioma	I
Choroid plexus papilloma	I	MPNST	II, III, or IV
Atypical choroid plexus papilloma	II	<b>Meningiomas</b>	
Choroid plexus carcinoma	III	Meningioma	I
<b>Neuronal and mixed neuronal-glia tumors</b>		Atypical meningioma	II
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	I	Anaplastic (malignant) meningioma	III
Gangliocytoma	I	<b>Mesenchymal, nonmeningothelial tumors</b>	
Ganglioglioma	I	Solitary fibrous tumor/haemangiopericytoma	I, II or III
Anaplastic ganglioglioma	III	Haemangioblastoma	I
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I	<b>Tumors of the sellar region</b>	
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I	Craniopharyngioma	I
		Granular cell tumor	I
		Pituicytoma	I
		Spindle cell oncocyoma	I

**Figura 1.** Classificazione della *World Health Organization* (WHO) dei tumori cerebrali





**Figura 2.** Distribuzione istologica dei tumori primari del sistema nervoso centrale in età pediatrica.

## Tumori della fossa cranica posteriore

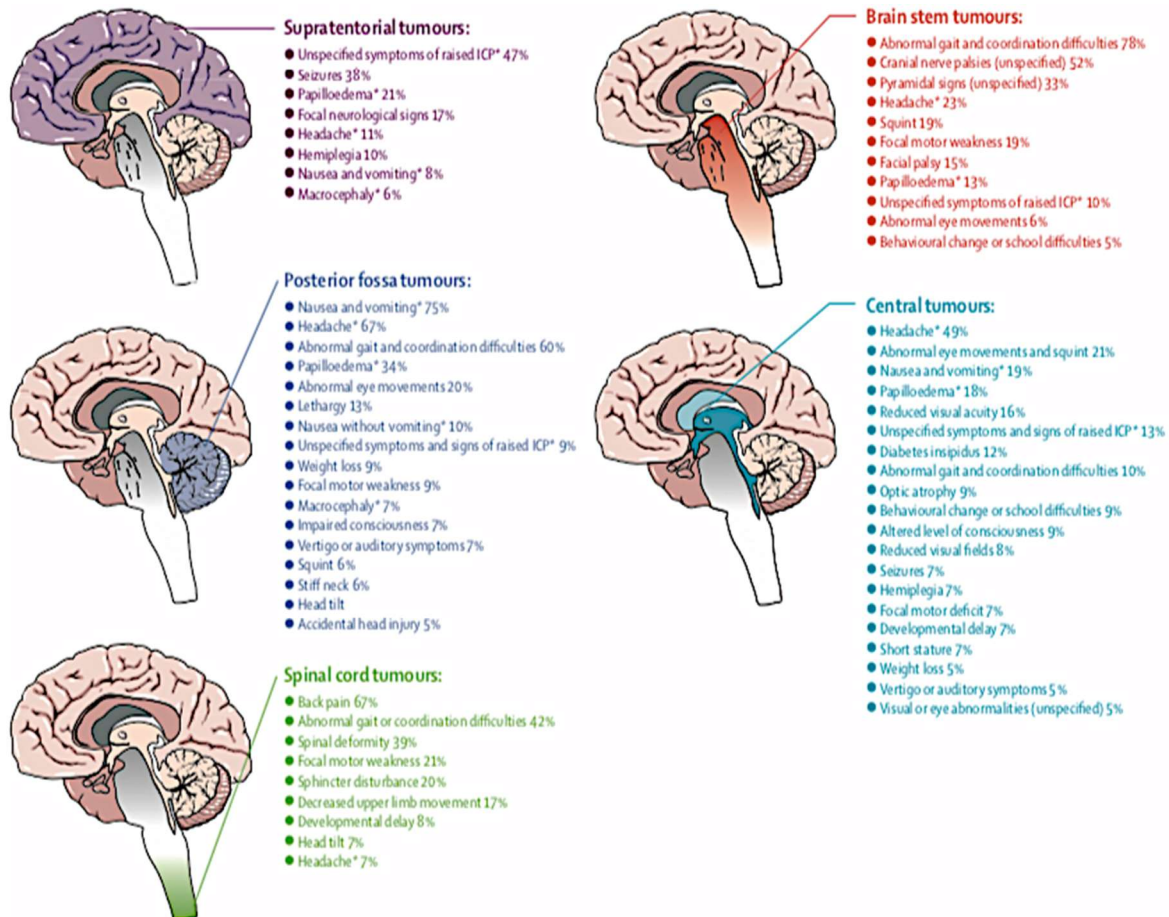
### Manifestazioni cliniche

La diagnosi di tumore cerebrale è spesso difficile da stabilire dal momento che alcuni segni e sintomi possono mimare quelli caratterizzanti alcune delle patologie pediatriche più frequenti. In particolare la sintomatologia neurologica associata dipenderà dalla sede, dimensione, età e aggressività della lesione[8].

Le manifestazioni più tipiche dei tumori della fossa cranica posteriore (*posterior fossa tumors*, PFT) sono relate all'aumento della pressione intracranica (*intracranial pressure*, ICP) causata dall'ostruzione del flusso del liquido cerebro-spinale.

Nel bambino più grande la cefalea è uno dei più comuni sintomi d'esordio di tumore cerebrale e della fossa cranica posteriore. La cefalea è più spesso notturna o risveglia il bambino nelle prime ore del mattino ma può comunque comparire in qualsiasi momento e persistere durante la giornata.

Vomito e nausea sono frequentemente sintomi di accompagnamento anch'essi relati all'aumento della ICP spesso in assenza di segni focali associati (figura 3)[3,8,10,11].



**Figura 3.** Presentazione clinica dei tumori cerebrali (\* = sintomi/segni causati dall'aumento della pressione intracranica)

L'esame del fundus oculi è imperativo in un bambino con cefalea ricorrente o ingravescente in quanto fino al 34% dei pazienti con PFT può presentare un papilledema. Il papilledema è una neuropatia ottica compressiva nella quale l'aumento della ICP causa lo strangolamento del nervo ottico provocandone l'edema della testa. Il grado di edema del nervo ottico è associato a danno della via afferente e disfunzione visiva che può progredire e cronicizzare (atrofia del nervo ottico, deficit visivo permanente) se non trattato tempestivamente. I PFT possono inoltre manifestarsi con sintomi legati

al danno del sistema oculare efferente quali esotropia, diplopia orizzontale e deviazione mediale dell'occhio secondari a idrocefalo, effetto massa sul ponte e dislocazione verso il basso del tronco[10,12].

Nel lattante macrocefalia, fontanelle bombate e diastasi delle suture craniche sono tipici segni di idrocefalo. Altri segni di aumento della ICP sono livello ridotto di coscienza, irritabilità, letargia, limitazione dell'elevazione dello sguardo o posizione forzata dello sguardo verso il basso (“*sun-setting sign*”). Scarsa crescita e ipoalimentazione rappresentano manifestazioni più subdole di malattia[13].

Data l'eterogeneità e la scarsa specificità della sintomatologia associata ai tumori cerebrali, spesso accomunabile a patologie più frequenti come gastroenterite, emicrania, disordini comportamentali, la diagnosi tempestiva della malattia può diventare difficile nonostante le innovazioni in ambito di *neuromaging* degli ultimi decenni [8,10,13]. Il ritardo diagnostico in caso di tumore cerebrale nel bambino è infatti uno dei maggiori riportati tra tutti i tumori pediatrici con una mediana riportata tra 1 e 27 mesi[14].

Dati di letteratura evidenziano come la durata dei sintomi prima della diagnosi sia influenzata dall'età del bambino, dall'istologia e dalla sede del tumore.

In relazione all'età l'intervallo sintomatico prediagnostico (ISP) è risultato essere minore nei bambini di età inferiore ai 4 anni e nei lattanti. Tale condizione può essere spiegata dal più stretto monitoraggio clinico nei primi anni di vita e dalla maggiore attenzione posta a sintomi e segni non specifici. Inoltre l'istotipo tumorale nei lattanti è spesso più aggressivo quindi causa di un maggior numero di manifestazioni cliniche in un lasso minore di tempo[9,15,16].

Nella casistica di Stocco e co. il 75% dei pazienti con tumore ad alto grado ha ricevuto diagnosi di malattia entro quattro settimane dall'esordio dei sintomi suggerendo come i tumori aggressivi abbiano più rapida crescita e tendano a manifestarsi precocemente con segni secondari all'aumento della ICP[14,17].

Relativamente alla sede di malattia la localizzazione sottotentoriale del tumore si associa ad un ISP inferiore rispetto alle neoplasie sopratentoriali[16]. Klitbo e co hanno evidenziato che l'ISP totale mediano per i tumori sopratentoriali era di 113 giorni (range 0-412) e per i tumori sottotentoriali era di 36 giorni (range 3-730) dimostrando come il rischio di un ritardo diagnostico resti comunque elevato[18]. La possibilità di sviluppare complicanze severe di malattia tra cui danno neurologico irreversibile e deficit cognitivi rappresenta quindi una problematica di rilievo[4].

### **Principali istotipi tumorali della fossa cranica posteriore**

Come menzionato sopra tra i più comuni tumori della fossa cranica posteriore (PFT) in età pediatrica troviamo il MB e l'AP che verranno discussi singolarmente.

#### Medulloblastoma

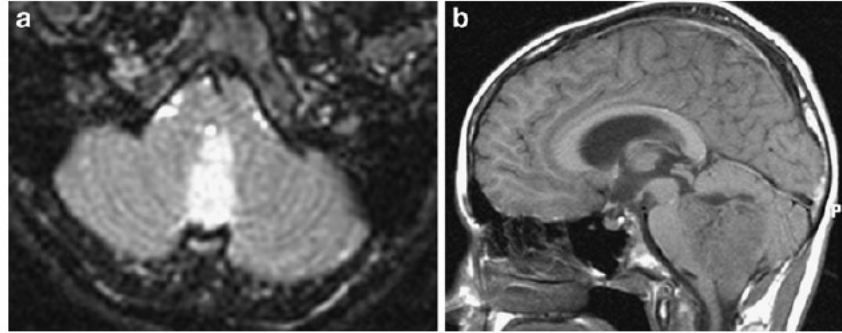
Il MB rappresenta il 40% dei tumori della FCP nel bambino, il 30% dei tumori cerebrali pediatrici e il 7-8% di tutti i tumori cerebrali [6,19]. Costituisce il 15% dei tumori cerebrali nei bambini tra 0-14 anni[1] e la gran parte dei casi si manifesta nei primi 9 anni di vita con picco tra i 5 e i 7 anni. I maschi sono colpiti 1.5-2 volte più delle bambine[20].

Il medulloblastoma è classificato dalla WHO come tumore di grado IV. Ha origine nel cervelletto (94.4%), principalmente sulla linea mediana (75%) a livello del verme inferiore e tende ad aggettare nel IV ventricolo. La disseminazione nel liquido cerebrospinale è relativamente frequente all'esordio, metastasi spinale e disseminazione leptomeningea al momento della diagnosi sono state riportate nel 19.4% dei pazienti[21,22]. Le metastasi al di fuori del SNC sono rare ma possibili a livello osteo-midollare, linfonodale e viscerale[23]. Se i sintomi classici dell'aumento della ICP includono irritabilità, letargia, nausea, vomito, cefalea al risveglio, anoressia e cambiamenti comportamentali, i segni di disfunzione cerebellare possono variare a seconda della posizione della lesione.

I MB della linea mediana hanno infatti maggiori probabilità di provocare atassia del tronco (andatura in tandem compromessa e test di Romberg positivo) rispetto ai MB cerebellari emisferici che sono più comunemente associati ad atassia appendicolare (difficoltà nei movimenti rapidi alternati, prova indice-naso, tallone-ginocchio)[21]. I MB emisferici inoltre possono provocare paralisi del VI e VII nervo cranico ipsilateralmente al tumore anche se il coinvolgimento dei nervi cranici può essere effetto secondario dell'aumento della ICP[19]. La disseminazione leptomeningea può provocare convulsioni e paralisi dei nervi cranici, la disseminazione sopratentoriale si associa a deficit motori e sensoriali. I sintomi d'esordio progrediscono in gravità e frequenza fino al momento della diagnosi che solitamente non supera i 3 mesi. Se l'ISP mediano è di 65 giorni, raramente il ritardo diagnostico può raggiungere i 6 mesi[24].

I MB hanno caratteristiche di imaging distinte in tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM). Se in TC appaiono solitamente come una massa iperdensa spesso associata a idrocefalo ostruttivo, il *gold standard* per la diagnosi è costituito dalla RM. In RM i MB sono ipointensi alla materia grigia nelle sequenze T1-pesate (*T1-weighted*, T1W) con *enhancement* eterogeneo del gadolinio nel 90% (figura 4). Essi sono generalmente iso-iperintensi alla materia grigia nelle sequenze T2-pesate (*T2-weighted*, T2W) e comunemente appaiono eterogenei a causa della presenza di cisti, calcificazioni e aree di necrosi[21,22].

Un aumentato segnale nelle sequenze in diffusione (*diffusion weighted imaging*, DWI) con associata diminuzione del coefficiente di diffusione apparente è tipico del MB e può aiutare a differenziarlo da altri PFT come l'AP e l'ependimoma[25,26].



**Figura 4.** Medulloblastoma in un bambino di 12 anni. Le sequenze assiale T1-*Weighted* (a) e sagittale T2-*Weighted* (b) mostrano un tumore T2-iperintenso che protrude nel forame di Magendie

Istologicamente il MB appare denso di cellule con nuclei ipercromici circondati da scarso citoplasma. Le mitosi sono di solito numerose e le cellule per lo più indifferenziate. Se presente, la differenziazione è più spiccata a carico delle cellule neuronali rispetto a quelle della glia. I quattro principali tipi istologici di MB riconosciuti dalla WHO sono il MB classico, a grandi cellule/anaplastico, desmoplastico/nodulare e con nodularità estesa[27]. Se le varianti desmoplastico/nodulare e a nodularità estesa si associano a prognosi migliore rispetto al MB classico, al contrario la variante a grandi cellule/anaplastico ha prognosi peggiore[21].

Risulta oggi ampiamente condivisa l'esistenza di 4 gruppi molecolari di MB classificati in base al profilo trascrizionale: *wingless* (WNT), *sonic hedgehog* (SHH), gruppo 3 e gruppo 4[28].

Questi sottogruppi molecolari sono distinti dai sottotipi istologici anche se vi sono alcune aree di sostanziale sovrapposizione come dimostrato da una metanalisi internazionale che ha confrontato un totale di 550 pazienti affetti da MB. In questa metanalisi il 97% dei 58 tumori del gruppo WNT erano sottotipi istologici classici di MB e l'89% dei 44 MB desmoplastici/nodulari diagnosticati nei neonati apparteneva al sottogruppo molecolare SHH[29].

In termini di sede nello studio di Perreault e co. i tumori del gruppo WNT sono risultati più frequentemente localizzati nella cisterna dell'angolo ponto-cerebellare o nel peduncolo cerebellare,

mentre i tumori del gruppo SHH negli emisferi cerebellari. I MB del gruppo 3 e del gruppo 4 rappresentavano invece i sottogruppi primari isolati nella linea mediana e quarto ventricolo[30].

Ogni sottogruppo tumorale è associato a differente outcome di sopravvivenza: molto buona per il WNT, buona nei neonati e intermedia nei bambini più grandi per il SHH, scarsa per il gruppo 3 e intermedia per il gruppo 4. Ad oggi diversi studi clinici stanno testando terapie mirate per ogni sottogruppo molecolare al fine di individualizzare il più possibile il trattamento[19].

Il trattamento del MB prevede l'utilizzo di chirurgia, radioterapia (RT) e chemioterapia (CT) adiuvante. La terapia di prima linea è rappresentata dalla resezione chirurgica massima compatibile con il minimo danno neurologico post-chirurgico e dal trattamento di eventuale idrocefalo concomitante. Diversi studi hanno dimostrato come la sopravvivenza libera da progressione fosse maggiore in pazienti con una malattia residua minore a 1,5 cm<sup>2</sup> in particolare in assenza di disseminazione e in caso di età maggiore ai 3 anni[31,32].

Se la derivazione ventricolare esterna è una misura temporanea per il trattamento dell'idrocefalo al momento della diagnosi, circa il 20% dei pazienti richiede il trattamento a lungo termine dell'idrocefalo con posizionamento di una derivazione ventricolo peritoneale (DVP) o di una ventricolocisternostomia [19,21].

I fattori prognostici associati alla necessità di una derivazione permanente sono giovane età, idrocefalo prechirurgico significativo e tumori di grandi dimensioni[33].

Oltre alla resezione chirurgica gli attuali standard terapeutici variano in base all'estensione della malattia e all'età del paziente, in base ai rischi di recidiva e agli effetti neurocognitivi della RT.

I pazienti di età pari o superiore ai tre anni vengono stratificati come "a rischio standard" o "ad alto rischio" in base al volume del tumore residuo postoperatorio e alla presenza o meno di malattia disseminata. Il "rischio standard" è definito dalla presenza di tumore residuo <1,5 cm<sup>2</sup> dopo la resezione chirurgica e da una citologia liquorale negativa in assenza di metastasi tumorale alla RM encefalo-spinale. Si parla di "alto rischio" in caso di residuo tumorale ≥1,5 cm<sup>2</sup> e/o disseminazione di malattia[21]. Un terzo gruppo di pazienti è rappresentato dai bambini di età inferiore ai 3 anni, a

prognosi peggiore, nei quali la RT non viene utilizzata a causa degli importanti effetti neurocognitivi secondari e viene sostituita con dosi maggiori di CT[21,34].

Il tasso di sopravvivenza globale per i bambini con MB è compreso tra il 50% e il 60%, raggiungendo il 70-80% per i pazienti a “rischio standard” e il 30-40% per quelli ad “alto rischio”[35].

La RT craniospinale post-operatoria è il *gold standard* terapeutico per bambini di età superiore ai 3 anni. La dose di trattamento è 23,4 Gray (Gy) per i pazienti a “rischio standard” e 36 Gy per i pazienti ad “alto rischio”. La massa tumorale della FCP riceve una dose radiante aggiuntiva per un totale di 55,8 Gy a causa dell’elevato rischio di recidiva locale[36].

Negli ultimi anni sempre più diffusa è la protonterapia, una forma di RT che sfrutta un fascio esterno di protoni per aggredire la massa neoplastica. I protoni depositano la loro energia a profondità inferiore in modo che il tessuto normale adiacente al bersaglio riceva una dose sostanzialmente più bassa rispetto al tumore. Tale tecnica risulta quindi particolarmente vantaggiosa nel caso di masse adiacenti alle strutture nervose della base cranica e come strategia per ridurre al minimo la dispersione di radiazioni a tessuti non *target* come il midollo osseo riducendo quindi la mielosoppressione secondaria all’irradiazione spinale. Ad oggi però i dati disponibili sono pochi e coorti di pazienti più ampie devono ancora essere trattate per confermarne l’efficacia e la sicurezza[37–39].

La CT adiuvante, spesso somministrata in concomitanza alla RT come radiosensibilizzante e dopo il completamento del ciclo radiante, è raccomandata in tutti i pazienti con MB e ne migliora significativamente l’*outcome*[40]. Per il trattamento del MB vengono utilizzati vari regimi di CT. I farmaci più spesso usati, tutti in grado di superare la barriera emato-encefalica, sono vincristina, cisplatino, lomustina, etoposide, metotrexate, temozolomide e carboplatino[19].

Uno studio di Packer e co. ha confrontato i due regimi chemioterapici vincristina-lomustina-cisplatino e vincristina-ciclofosfamida-cisplatino in pazienti con MB a rischio standard. La sopravvivenza a 5 anni globale e libera da progressione, risultata rispettivamente del  $81\% \pm 2,1\%$  e  $86\% \pm 9\%$ , non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due regimi[41].



Nei bambini <3 anni di età con MB, viene prediletta la CT polifarmacologica ad alte dosi supportata dalla somministrazione di fattori stimolanti le colonie. In questi pazienti la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni risulta essere circa del 30-40% a causa della maggiore aggressività tumorale e del mancato uso della RT altamente neurotossica sul sistema nervoso ancora immaturo[34].

Ad oggi attenzione crescente viene rivolta alla terapia molecolare antineoplastica. Uno studio di fase I ha studiato il Vismodegib, inibitore della cascata SHH a livello della proteina *smoothed* (SMO), evidenziandone la potenziale sicurezza ed efficacia in pazienti pediatrici con MB recidivante o refrattario alla terapia classica[42].

### Astrocitoma pilocitico

L'AP rappresenta il tumore primitivo del SNC sporadico più frequente in età pediatrica costituendo il 15.4% degli istotipi tumorali nei pazienti pediatrici tra 0-19 anni e il 17.6% degli istotipi tumorali tra 0-14 anni. L'AP è tipicamente un tumore WHO di grado I ben circoscritto e a lenta crescita che può in alcuni casi regredire spontaneamente[43].

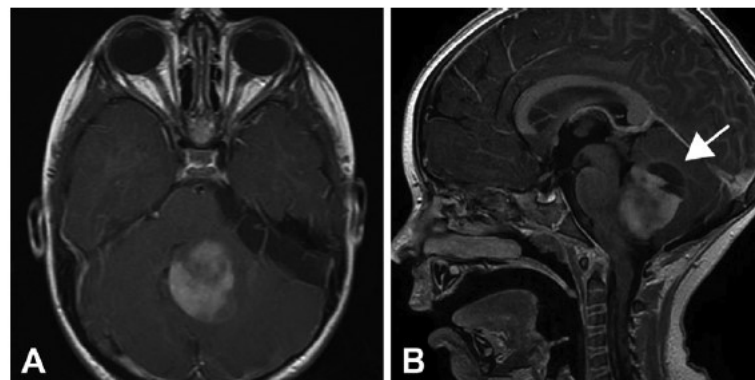
Nei bambini il sito più frequentemente coinvolto è il cervelletto (67% dei casi) mentre solo raramente tale neoplasia ha localizzazione sovratentoriale[1,44]. In particolare nei pazienti con neurofibromatosi di tipo 1, ad elevato rischio di sviluppare qualsiasi tipo di glioma, l'AP rappresenta la principale variante (fino al 15% dei casi) con primario interessamento della via ottica[45–47].

La disseminazione è rara e caratterizza il 3-5% delle nuove diagnosi di AP. La sopravvivenza globale nella popolazione pediatrica è molto elevata e supera il 90% a 10 anni[48].

La presentazione clinica dell'AP può essere insidiosa a causa della lenta crescita tumorale. La diagnosi precoce dipende dalla comparsa di segni di malattia sede-dipendenti e dalla capacità del paziente di riferire sintomatologia neurologica specifica. Segni comuni di un AP cerebellari sono atassia, dismetria, deficit variabili dei movimenti oculari estrinseci e papilledema. L'instabilità della marcia e la dismetria possono essere spesso sottostimate o inquadrate come disturbi psico-somatici.

I pazienti sviluppano solitamente più tardivamente idrocefalo quindi i sintomi secondari ad ipertensione endocranica. In caso di coinvolgimento della via ottica possono manifestarsi perdita dell'acuità visive e deficit del campo visivo[49,50].

L'AP solitamente cresce a livello cerebellare emisferico ed è ipodenso in sequenze TC precontrasto e iperdenso in sequenze di RM precontrasto. In RM in particolare gli AP sono tipicamente ipo-intensi in sequenze T1W, iperintensi in sequenze T2W e nelle sequenze *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR). Gli AP cerebellari son ben circoscritti e presentano una componente nodulare murale associata a singole o multiple macrocisti, aspetto essenzialmente patognomonico della lesione (figura 5). La porzione solida del tumore ha solitamente una captazione omogenea del mezzo di contrasto e presenta calcificazioni nel 10% dei casi, la stessa parete cistica può mostrare acquisizione del contrasto. In alcuni casi l'AP è privo della componente cistica ed è rappresentato da una lesione solida mediana (vermiana) ad alta captazione[49,50].



**Figura 5.** Astrocitoma pilocitico cerebellare in una bambina di 4 anni. Sequenze di risonanza magnetica T1W assiale (A) e sagittale (B) post-contrasto. Le immagini mostrano una lesione con una componente solida captante mezzo di contrasto e cisti associate.

Dal punto di vista istopatologico l'PA è un tumore a bassa o moderata cellularità con aree compatte, densamente fibrillate ricche di cellule con lunghi processi bipolari e nuclei allungati, fibre di Rosenthal, generalmente fortemente immunoreattive alla proteina fibrillare acida della glia. La lesione contiene anche aree poco strutturate, composte da cellule multipolari (protoplasmatiche simili ad astrociti) con nuclei tondi o ovalari e multiple brevi estensioni citoplasmatiche. Negli AP è possibile osservare un basso indice di mitosi (un indice di proliferazione Ki67/MIB-1 fino al 4% è comune) ma qualsiasi attività mitotica importante deve entrare in diagnosi differenziale con altri gliomi[44,49].

Se fino al 2008 i gliomi di basso grado erano principalmente caratterizzati in base al loro aspetto istologico e radiologico ad oggi, grazie ad un sistema di sequenziamento genico ad alto rendimento, è possibile studiare i profili biologici responsabili della crescita e il mantenimento della lesione neoplastica ponendo le basi per un approccio terapeutico molecolare[51–53].

Esistono alcune alterazioni genetiche note che sottostanno alla genesi degli AP. La maggioranza degli AP ha alterazioni nella via della “*mitogen-activated protein kinase*” (MAPK) responsabile della regolazione della crescita, della proliferazione e dell'apoptosi in cellule normali e tumorali[54,55]. In condizioni fisiologiche la stimolazione di un recettore tirosin-chinasi di membrana, attiva RAS e a cascata una RAF chinasi (BRAF) e MEK 1/2 portando alla trascrizione del complesso ERK 1/2. La presenza di alterazioni genetiche determina l'attivazione costitutiva della cascata[56].

Negli AP sporadici la variante genetica più comune, riscontrata nel 60-94% dei casi per lo più nei bambini e negli AP cerebellari, è una duplicazione in tandem nel cromosoma 7q34 che porta alla fusione tra i geni KIAA1549 e BRAF con perdita del dominio amino-terminale di BRAF. Il risultato è l'attivazione costitutiva dell'attività chinasi di BRAF a valle della cascata MEK/MAPK/ERK/p16 responsabile del mantenimento e della crescita tumorale[57].

Come per gli altri gliomi a basso grado il trattamento principale degli AP è la chirurgia con l'obiettivo di una resezione completa. L'estensione della resezione (*extent of resection*, EOR) correla strettamente con la sopravvivenza[58]. In caso di AP cerebellare a resezione completa la recidiva si

osserva in meno del 5% dei casi rispetto ai pazienti con malattia residua nei quali si assiste a progressione di malattia almeno nel 50% dei casi[59]. In caso di EOR incompleta i pazienti vengono osservati ed eventualmente nuovamente sottoposti a chirurgia[60]. Sulla base delle strategie terapeutiche utilizzate per gli AP con diversa localizzazione, quando il tumore non è suscettibile a seconda chirurgia la CT è spesso impiegata prima della RT[50].

I progressi sulla patogenesi molecolare degli AP hanno portato a *trial* preclinici per lo studio di inibitori di BRAF o di *target* che agiscono più a valle nella via della MAPK[61,62]. Tuttavia i risultati sono ancora parziali data l'incompleta conoscenza dell'effetto che tali inibitori esercitano sulla cascata proteica[49].

## **Sequela a lungo termine nei bambini trattati per tumori della fossa cranica posteriore**

Grazie alle innovazioni in ambito diagnostico-terapeutico degli ultimi decenni anni il tasso di sopravvivenza nei pazienti con PFT è progressivamente aumentato raggiungendo rispettivamente l'80-90% per l'AP [63] e il 60-80% per il MB [35,64]. Se la sopravvivenza è uno degli obiettivi primari, ad oggi la qualità della sopravvivenza rappresenta sempre più un importante indicatore di successo terapeutico. I bambini con PFT possono infatti subire danni al cervelletto e ad altre strutture cerebrali a causa del tumore stesso, dell'idrocefalo concomitante, delle conseguenze del trattamento o una combinazione di questi fattori[65]. Tali cofattori contribuiscono all'aumento della morbidità a lungo termine secondaria allo sviluppo di sequela di tipo medico, neuropsicologico, psico-sociale e adattivo[66,67]. Una compromissione maggiore è stata osservata nei pazienti con MB piuttosto che in quelli con AP a causa della maggiore aggressività del tumore e del suo trattamento[6].

### **Complicanze mediche**

Le principali complicanze mediche riscontrate in bambini sopravvissuti a PFT includono endocrinopatie, danno neurologico, neurosensoriale e rischio di seconda neoplasia[21,66].

Endocrinopatie e danno neurosensoriale possono essere secondari all'irradiazione cranio-spinale con frequenza e severità dipendente da dose di irradiazione ed età del bambino[68,69].

I deficit endocrinologici più comuni includono ipotiroidismo periferico o centrale, carenza di ormone della crescita (GH), di ormone adrenocorticotropico (ACTH) e di steroidi sessuali. Nella casistica di Laughton e co. 88 pazienti con tumore embrionario, di cui 78 con PFT, sono stati trattati con RT craniospinale e CT ad alte dosi e seguiti prospettivamente con *follow-up* endocrinologico. L'incidenza cumulativa di deficit di GH, deficit di ormone stimolante la tiroide, deficit di ACTH e ipotiroidismo primario a 4 anni dalla diagnosi è risultata rispettivamente del 93% +/- 4%, 23% +/- 8%, 38% +/- 6% e 65% +/- 7% sottolineando la necessità di uno stretto *follow-up* multidisciplinare volto a ridurre il

peso della malattia e del suo trattamento[70]. Malattie cerebrovascolari, tra cui *stroke*, malattia stenocclusiva, emicrania variante *stroke-like* sono state osservate con frequenza maggiore in pazienti con storia di tumore trattati con RT[21].

Tra i chemioterapici la vincristina può dare vari effetti neurotossici tra cui disordini autonomici, parestesie distali, iporeflessia. La neuropatia secondaria alla vincristina è dose-dipendente, transitoria ma lentamente reversibile dopo la sospensione del trattamento[71]. Anche il cisplatino si associa ad aumentato rischio di neuropatia periferica e ototossicità caratterizzata a sua volta da una ipoacusia neurosensoriale per le alte frequenze. Il rischio di ototossicità, generalmente irreversibile, è più elevato nei bambini di età inferiore ai cinque anni e correla con la dose cumulativa. L'impatto della perdita uditiva sul rendimento scolastico, sulle relazioni sociali e sul vissuto emotivo può essere quindi sostanziale[72,73].

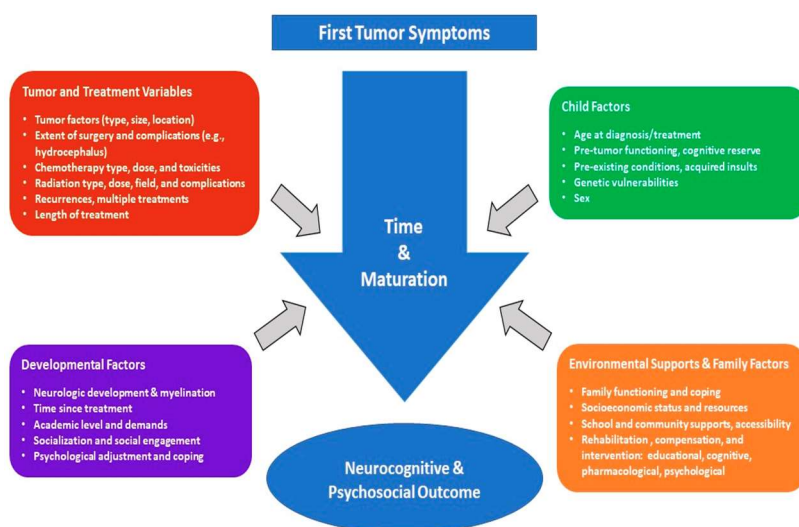
Infine, un raro ma spesso devastante effetto medico tardivo del trattamento è lo sviluppo di una malignità secondaria. La RT rappresenta il maggiore fattore di rischio per una nuova neoplasia cerebrale distinta dalla malattia originaria del SNC. La maggior parte di tali tumori maligni secondari sono gliomi e meningiomi che tendono a manifestarsi in media rispettivamente a distanza di 9 e 17 anni dopo la diagnosi iniziale[74]. Chemioterapici, in particolare agenti alchilanti, sono inoltre associati allo sviluppo di tumori trattamento-dipendenti[21].

### **Complicanze neurocognitive e psico-sociali**

Il danno delle funzioni neurocognitive è uno degli effetti tardivi più devastanti nei pazienti con tumore cerebrale. Si stima che tra il 40 e il 100% dei pazienti sopravvissuti ad un tumore cerebrale presenti un deficit in almeno un dominio neuropsicologico[75] e che gli adulti sopravvissuti ad un tumore cerebrale infantile abbiano la peggiore qualità di vita legata allo stato di salute[76].

Effetti neurocognitivi e psico-sociali a lungo termine sono associati inoltre a tassi inferiori di diploma di scuola superiore e di laurea e ad aumento della probabilità di disoccupazione con impatto ulteriormente negativo sulla qualità della vita[77].

I fattori che contribuiscono in modo significativo al rischio di deterioramento cognitivo sono differenti e comprendono fattori individuali, legati al tumore (tipo, dimensioni, localizzazione, recidiva), alla modalità di trattamento e alle complicazioni associate (figura 6)[77].



**Figura 6.** Fattori influenti sull'*outcome* a lungo termine dei pazienti con tumore cerebrale.

Tra i fattori individuali sesso femminile, età minore alla diagnosi, lasso temporale maggiore dalla fine del trattamento e basso status socio-economico correlano con *outcome* neurocognitivo sfavorevole[78–81].

Tumori di grandi dimensioni si associano ad un quoziente intellettuale (QI) inferiore[82]. Tipi istologici più severi come il MB ad alto rischio, soprattutto se diagnosticato sotto i 7 anni, sono inoltre associati a peggiore performance neurocognitiva per quanto concerne l'intelligenza, gli aspetti dell'attenzione, la memoria di lavoro e la velocità di elaborazione[75,76].

Nei bambini con PFT idrocefalo ostruttivo all'esordio, complicanze intra e peri-operatorie, tipologia di trattamento e recidive tumorali sono state postulate come fattori di rischio per morbidità cognitiva[65].

Gli effetti maggiori sono stati osservati sulle abilità cognitive complessive, sulla memoria, sull'attenzione e sulle funzioni esecutive, sulle abilità motorie, sul funzionamento psicosociale, sui comportamenti adattativi e sulle abilità sociali anche se non è stato definito un modello di disfunzione neurocognitiva specifico[79].

La presenza di idrocefalo all'esordio è dovuta ad un ostacolo al flusso del liquor cefalorachidiano nel sistema ventricolare legato all'effetto massa[83,84]. L'accumulo del liquor induce un aumento della ICP e produce uno stress meccanico responsabile di un calo del flusso ematico cerebrale, di una ridotta disponibilità di neurotrasmettitori e di un progressivo danno mielinico ed assonale con effetto neurotossico diretto sulla sostanza bianca periventricolare[65,85].

E' stato documentato come l'idrocefalo, in particolare se associato alla necessità di derivazione all'esordio, sia responsabile di un ampio range di deficit neurocognitivi impattando su attenzione, funzioni esecutive, memoria e linguaggio[86,87].

Nella casistica di Merchant e co. l'effetto dell'idrocefalo sul funzionamento del sistema cognitivo è stato esaminato in un gruppo di bambini affetti da ependimoma infratentoriale prima e dopo la RT. La presenza di idrocefalo alla diagnosi è risultata essere significativamente correlata inoltre alle variazioni dei punteggi del QI dopo la terapia radiante[88].

Nonostante la RT abbia migliorato la sopravvivenza dei pazienti con PFT, in particolare con MB, è noto come questo avvenga a spese di un danno delle funzioni neuropsicologiche e cognitive con una tossicità dose-dipendente[89]. La RT rappresenta infatti una delle cause più importanti di danno neurocognitivo nei bambini affetti da tumore cerebrale ed è associata ad un declino di *performance* significativo che può persistere per anni dopo la fine del trattamento[90]. La RT causa un danno della sostanza bianca con necrosi e ridotta densità vascolare secondaria ad apoptosi cellulare ed ipossia[65]. Il cervello immaturo è più vulnerabile all'effetto della RT in quanto caratterizzato da rapida proliferazione cellulare e dendritica, crescita assonale e processi di mielinizzazione[91,92]. La RT, causando infiammazione microgliale, inibisce inoltre la neurogenesi dell'ippocampo la cui riduzione di volume sembra correlare con lo sviluppo di deficit di memoria specifici in pazienti trattati per



MB[89,93,94]. L'integrità strutturale della sostanza bianca della via cerebello-talamo-corticale è risultata inoltre strettamente associata al funzionamento della memoria di lavoro[95].

Grill e co. hanno esaminato retrospettivamente 31 bambini con PFT trattati con RT. I pazienti sono stati suddivisi in tre sottogruppi in base alla dose di irradiazione cranio-spinale. Nei tre gruppi di pazienti trattati rispettivamente con 0 Gy (irradiazione isolata FCP), 25 Gy, e 35 Gy il QI medio è risultato significativamente correlato alla dose di irradiazione risultando rispettivamente di 84,5, 76,9 e 63,7[96]. Nel 2005, lo stesso gruppo ha studiato l'*outcome* cognitivo in 40 bambini con PFT (31 MB e 9 ependimomi) trattati con 4 diversi protocolli terapeutici tra cui (b) irradiazione isolata della FCP (50 Gy), (b) irradiazione craniospinale a basse dosi (25 Gy) associata ad un *boost* sulla FCP, (c) irradiazione craniospinale a dosi standard (35 Gy) associata ad un *boost* sulla FCP, (d) CT ad alte dosi seguita da irradiazioni della FCP (50 Gy). I risultati hanno mostrato che nei 4 anni successivi alla diagnosi il QI continuava a diminuire in modo più significativo nei pazienti sottoposti a dose di irradiazione maggiore in particolare se associata a CT ad alte dosi confermando la tossicità dose dipendente del trattamento chemio e radioterapico anche a distanza[97].

## **Ruolo del cervelletto**

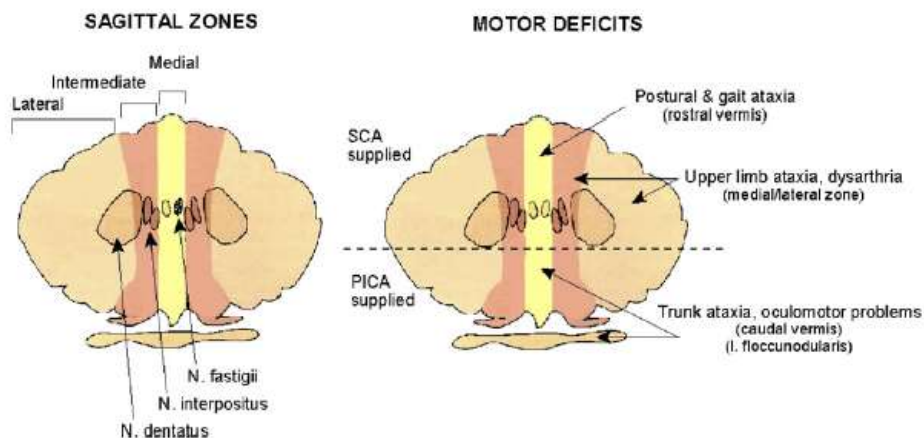
### **Controllo delle funzioni motorie**

Le lesioni cerebellari sono causa di una serie di sintomi motori tra cui atassia e deficit di coordinazione. Tali lesioni, in base alla sede, possono infatti colpire diversi sistemi motori tra cui il sistema motorio vocale, l'oculomotore, il sistema posturale e/o il sistema motorio degli arti. La distribuzione compartimentale delle funzioni motorie all'interno del cervelletto permette quindi di comprendere il ruolo primario del cervelletto nel controllo motorio e di definire la sede del danno in base agli specifici deficit neurologici osservati[98].

Le informazioni che raggiungono il cervelletto dalle afferenze sensitivo-motorie, sommate al fatto che il cervelletto venga a sua volta informato del comando motorio da parte della corteccia cerebrale, rendono il cervelletto stesso un organo deputato al controllo del corretto svolgimento del movimento. Per svolgere tale funzione esso compara il comando centrale corticale con il *feed-back* sensori-motorio proveniente dalla periferia. Il cervelletto è inoltre funzionalmente suddiviso in tre principali sezioni che, ognuna con le proprie peculiarità, contribuiscono al suo corretto funzionamento: la parte vermiana o mediana (con il nucleo del tetto), la parte intermedia (con il nucleo interposito) e la parte laterale (con il nucleo dentato), figura 7[99].

La porzione vermiana riceve *input* dai recettori somato-sensoriali, visivi e acustici ed invia gli *output* ai nuclei vestibolari e reticolari del tronco e da qui ai motoneuroni alfa e gamma spinali. Una lesione in tale porzione cerebellare negli umani e nei primati è causa di deficit motorio nella marcia e nei passaggi posturali da in piedi a seduto e viceversa[100–102]. Questa parte del cervelletto è anche necessaria per determinare la posizione della testa nello spazio, per l'aggiustamento del tono posturale e per la regolazione del movimento fine. La parte intermedia riceve *input* dai recettori articolari e muscolari e dalla corteccia motoria partecipando al controllo della precisione e della velocità della *performance* motoria[99].

Lesione del nucleo interposito nell'uomo e nel primate determinano un deficit della prensione[103–105]. Infine, la parte laterale del cervelletto riceve *input* dalla corteccia associativa e manda i propri *output* al nucleo ventrolaterale del talamo, al nucleo rosso e alla corteccia motoria. In tal modo è parte integrante della programmazione e dell'inizio del movimento, oltre che della produzione verbale[98,99].



**Figura 7.** Immagine schematica del cervelletto che indica le zone sagittali e i deficit motori associati a lesioni di queste aree. SCA: arteria cerebellare superiore; PICA: arteria cerebellare posteriore inferiore.

### **Ruolo del cervelletto nel danno neuro-cognitivo**

Il ruolo del cervelletto nelle funzioni motorie è stato ben descritto ma è ora chiaro come il sistema cerebellare faccia parte di diverse reti che controllano non solo le funzioni motorie (attraverso i circuiti fronto-cerebellari) ma anche le funzioni cognitive superiori[106].

Nel 1986, Leiner e co. hanno definito l'evoluzione filogenetica del cervelletto. Le aree filogeneticamente più recenti del cervelletto, tra cui il lobo posteriore e il nucleo dentato, sviluppatasi

in parallelo con le aree della corteccia cerebrale implicate nelle funzioni cognitive superiori, sarebbero esse stesse coinvolte nell'elaborazione del pensiero[107].

Tale teoria è in accordo con differenti studi anatomici. Nel 1997 Zagon e co. hanno stimato che il cervelletto umano contenga circa la metà dei neuroni del SNC[108]. Questo gran numero di neuroni, accoppiato a milioni di fasci di fibre, permette al cervelletto di comunicare e processare le informazioni provenienti da differenti aree cerebrali piuttosto che solamente da quelle coinvolte nei compiti motori[107].

Diversi studi di neuroanatomia e connettomica hanno evidenziato che il cervelletto rappresenta un nodo che contribuisce ad un'estesa rete cortico-subcorticale[109–111].

Se le fibre efferenti lasciano i nuclei cerebellari per raggiungere la corteccia cerebrale attraverso le proiezioni talamiche[110], le fibre afferenti provenienti dalle stesse aree corticali tornano alla corteccia cerebellare attraverso i nuclei pontini stabilendo una serie di circuiti ad anello chiuso. Alcuni dei target non motori di questi circuiti ad anello chiuso includono la corteccia prefrontale, il lobo temporale e le strutture limbiche[111].

La gran parte dei PFT coinvolge il cervelletto e l'*outcome* cognitivo a lungo termine sembra essere relato, in parte, al grado di disfunzione cerebellare. Ad oggi diversi studi hanno infatti dimostrato come le abilità intellettive, le funzioni esecutive prefrontali come la velocità di elaborazione, l'attenzione e la memoria di lavoro, le capacità visuo-spaziali e linguistiche possano essere compromesse nei bambini affetti da PFT. La tabella 1 riporta i principali lavori pubblicati dal 2000 in poi e le specifiche funzioni cognitive studiate[112–128].

Quadri di disregolazione emotiva e anomalie comportamentali tra cui disadattamento sociale e sindromi ansioso-depressive sono stati inoltre segnalati in questa categoria di pazienti [66].

<b>Studio</b>	<b>Tipo di tumore</b>	<b>n. di soggetti</b>	<b>Età alla chirurgia</b>	<b>Età al follow-up</b>	<b>Valutazione neuropsicologica: componenti e funzioni valutate</b>
<b>Kieffer-Renaux e co, 2000</b>	MB	36	3-17.11	6.2-26.1	QI (Scala di intelligenza Wechsler; Batteria di valutazione Kaufman); Funzioni Motorie (Purdue Pegboard); Memoria (Memoria Verbale: Test della Lista di Parole; Memoria Visiva: Riconoscimento delle immagini);
<b>Palmer e co, 2001</b>	MB	44	1.08-12.52	1.86-12.64	QI (Scala di Intelligenza Wechsler)
<b>Mulhern e co, 2001</b>	MB	42	2.2-16.1	6.3-21.5	QI (Scala di intelligenza Wechsler); Memoria (Memoria verbale: Test di apprendimento verbale California); Attenzione (Sostenuta: Performance continuative)
<b>Aarsen e co, 2004</b>	AP	23	<16	6.1-22.11	QI (Matrici Progressive di Raven); Memoria (Memoria Verbale: Test di apprendimento verbo-uditivo di Rey; Memoria visiva: Test delle figure complesse di Rey Osterrieth); Linguaggio (Test per la comprensione della grammatica); Abilità visuo-spaziali (test del giudizio dell'orientamento della linea; Test di riconoscimento facciale, Test della bisezione delle linee; Test delle figure complesse di Rey Osterrieth) Funzioni esecutive (Trova la strada, Fluency verbale, Test di estrazione delle carte Wisconsin Modificato e Scala di Intelligenza Wechsler per bambini rivisitata); Attenzione (Test parole-colore di Stroop, Test di Cancellazione)
<b>Maddrey e co, 2005</b>	MB	16	1-15	13.6-27.9	QI (Scala di Intelligenza Wechsler); Funzioni Motorie (Tapping delle dita); Memoria (Memoria verbale: Test di apprendimento verbale California; Memoria visiva: Test delle figure complesse di Rey Osterrieth); Linguaggio (Fluency verbale-FAS); Funzioni esecutive (Test di estrazione delle carte Wisconsin – errori perseverativi; Trova la strada test B)
<b>Ronning e co, 2005</b>	AP, MB	23	2.5-14.9	16.8-33.1	QI (Scala di intelligenza Wechsler -forma abbreviata); Funzioni motorie (test di Groove Pegboard); Attenzione (Trova la strada; Test parole-colore di Stroop); Memoria (Memoria Verbale Test di apprendimento verbale California; Memoria Visiva: Test della Memoria Visiva, Test delle figure complesse di Rey Osterrieth)
<b>Quintero-Gallego e co, 2006</b>	AP, MB	18	2.1-10.10	5-151 anni dopo il trattamento	QI (Matrici di Raven); Funzionamento motorio (Tapping delle dita; test di Groove Pegboard); Memoria (Apprendimento procedurale: Compiti sperimentali; Memoria dichiarativa: Curva di apprendimento - Test di apprendimento verbale California)
<b>Stargatt e co, 2007</b>	AP, MB, EP	35	4.14-17.5	1; 2; 3 anni dopo il trattamento	QI (Scala di intelligenza Wechsler); Attenzione (Test delle Performance continuative)
<b>Roncadin e co, 2008</b>	AP, MB	58	1.17-15.92	7.50-36	QI (Scala di intelligenza Wechsler); Memoria (Scala della memoria Wechsler rivisitata o determinazione ad ampio raggio della memoria e dell'apprendimento)

<b>Von Hoff e co, 2008</b>	EP	23	0.3-14.00	1-15.5	<p>QI (Scala di intelligenza Wechsler); Abilità accademiche (abilità di lettura – test di Alouette); Funzioni motorie (test di Purdue Pegboard); Abilità visuo-spaziali (Test delle figure complesse di Rey Osterrieth; Test di riconoscimento facciale; test del giudizio dell'orientamento della linea); Funzioni esecutive (Test di estrazione delle carte Wisconsin)</p>
<b>Vaquero e co, 2008</b>	AP, MB	20	1.91-14.58	6.66-18	<p>QI (Matrici di Raven); Funzioni motorie (Tapping delle dita); Memoria (Memoria Verbale: Test di apprendimento verbale California; Memoria Visiva: Test delle figure complesse di Rey Osterrieth); Linguaggio (Fluenza Verbale); Funzioni esecutive: Test di estrazione delle carte Wisconsin – Errori perseverativi; Test trova la strada B);</p>
<b>Aarsen e co, 2009</b>	AP	35	3.2-11.4	2.0-5.0 anni dopo trattamento	<p>QI (Scala di intelligenza Wechsler); Attenzione (Test di Stroop; Compiti di Cancellazione); Funzioni motorie (Finger Tapping); Memoria (Memoria Verbale: Test di apprendimento verbo-uditivo di Rey; Memoria Visiva: Test delle figure complesse di Rey Osterrieth); Funzioni esecutive (Test trova la strada parte A e parte B; Fluenza verbale, Test di estrazione delle carte Wisconsin – Errori perseverativi); Abilità visuo-spaziali (Test di integrazione visuo-motoria; Memoria Visiva: Test delle figure complesse di Rey Osterrieth); Linguaggio (Test di Boston; Test del gettone)</p>
<b>Edelstein e co, 2011</b>	MB	20	1.84-13.75	6.77-47.24	<p>QI (Scala di intelligenza Wechsler); Funzioni motorie (Grooved Pegboard); Abilità accademiche (Lettura di parole, Spelling, Calcolo matematico); Memoria (Memoria Verbale: Test della Lista di Parole, ricordare storie); Funzioni esecutive (Fluenza verbale; test trova la strada parte B)</p>
<b>Koustenis e co, 2016</b>	AP, MB, EP	42	Dati individuali	Dati individuali	<p>QI (Scala di intelligenza Wechsler o Batteria di valutazione di Kaufman); Funzioni esecutive/attenzione (compito di reazione semplice; Identificazione delle caratteristiche; Spostamento del set attenzionale; Torre di Londra-Amsterdam Compiti neuropsicologici computerizzati);</p>
<b>Schreiber e co, 2017</b>	MB	72	Dati individuali	1-55 anni dopo trattamento	<p>QI (Test delle abilità cognitive di Woodcock-Johnson)</p>
<b>Pletschko e co, 2018</b>	AP	14	3.7-13.7	15-31	<p>QI (Scala di intelligenza Wechsler); Memoria (Memoria Verbale: Test di apprendimento Verbale; Intervallo di cifre; Memoria di lavoro; Memoria Visiva: Test delle figure complesse di Rey Osterrieth); Attenzione (Tempi di reazione semplice, Attenzione divisa, Batteria di test GO-NO-GO per le performance dell'attenzione); Funzioni motorie (Tapping; Penne, Tracciatura; Stabilità; Serie di raggiungimento di obiettivi-motori); Funzioni esecutive (test trova la strada parte B; Test di estrazione delle carte Wisconsin)</p>
<b>Càmara e co, 2020</b>	AP, MB, EP	36	78.46 media (DS 45.99)	115.59 media (DS 50.20)	<p>QI (Scala di intelligenza Wechsler); Memoria (Memoria Verbale: Ricordare la storia; Test di apprendimento auditivo-verbale per bambini);</p>

					Attenzione ( Attenzione sostenuta-TEAch); Capacità visuo-spaziali (compiti delle frecce NEPSY II; Test delle figure complesse di Rey Osterrieth); Funzioni motorie (Pegboard Test); Funzioni esecutive (NEPSY II inibizione, NEPSY II Fluenza del disegno; Test trova la strada a colori per bambini); Abilità accademiche (Fluenza di lettura; Comprensione alla lettura; abilità di scrittura); Percezione sociale (NEPSY II: Riconoscimento affettivo)
--	--	--	--	--	---

**Tabella 1.** Riassunto delle abilità cognitive e delle funzioni neuropsicologiche valutate con differenti scale neuropsicologiche in 17 articoli pubblicati tra il 2000 e il 2020. AP, astrocitoma pilocitico; MB, medulloblastoma; EP, endimoma; QI, quoziente intellettivo; DS, deviazione standard.

Lo sviluppo di disturbi cognitivi in bambini con storia di tumore cerebrale è stato osservato principalmente nei casi trattati con chirurgia seguita da irradiazione craniospinale, quest'ultima considerata principale responsabile del danno a causa delle lesioni indotte dall'irradiazione sugli emisferi cerebrali[129,130]. Tuttavia, alcuni studi evidenziano deficit cognitivi anche nei bambini trattati per AP cerebellare a basso grado trattati con la sola chirurgia indicando come la lesione cerebellare sia essa stessa fattore predittivo di deficit cognitivo[131].

La tipologia di danno cerebellare sembra correlare con la localizzazione del tumore all'interno del cervelletto. Se i disordini cerebellari si manifestano tipicamente con atassia, incoordinazione motoria, equilibrio instabile, disartria e deficit dei movimenti oculari, alcuni pazienti cerebellari possono invece presentare cambiamenti comportamentali e cognitivi[132].

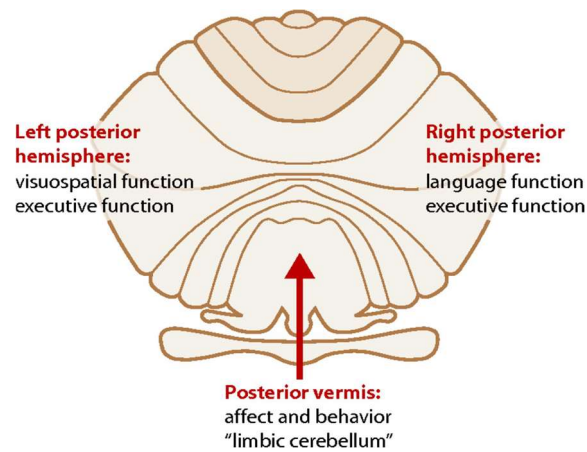
In uno studio di Riva e co. gli autori hanno presentato i dati relativi alle abilità intellettive, alle funzioni esecutive e linguistiche di 26 bambini trattati chirurgicamente per tumore emisferico cerebellare o vermiano. Se i bambini con tumore cerebellare destro hanno sviluppato deficit della memoria uditiva e del linguaggio, i bambini con tumore cerebellare emisferico sinistro hanno mostrato una ridotta capacità di processare compiti non verbali, deficit nella memoria visiva e spaziale

e ridotta intonazione prosodica. Le lesioni vermiane sono risultate associate a due profili: mutismo post-chirurgico che si è evoluto in disturbo del linguaggio o agrammatismo e disturbo comportamentale variabile tra irritabilità e disturbi dello spettro autistico[133].

Nel 1998 Schmahmann e co. hanno evidenziato come il danno cerebellare possa portare ad un declino delle funzioni intellettuali e della performance cognitiva simile a quello riscontrato in pazienti con lesioni cerebrali sopratentoriali. In particolare è stato introdotto il concetto di "Sindrome cognitiva affettiva cerebellare" caratterizzata da una costellazione di manifestazioni raggruppate in quattro categorie distinte: (a) disturbi delle funzioni esecutive (pianificazione, *set-shifting*, ragionamento astratto, memoria di lavoro e diminuzione della fluidità verbale), (b) disturbi della cognizione spaziale (disorganizzazione visuo-spaziale e riduzione della memoria visuo-spaziale), (c) cambiamento di personalità (labilità emotiva, comportamento disinibito o inappropriato), (d) disturbo del linguaggio (disprosodia, agrammatismo e anomia) fino al mutismo cerebellare[134].

Gli emisferi cerebellari laterali sono stati collegati alle funzioni esecutive, inclusa la memoria di lavoro verbale mentre le aree neocerebellari di entrambi gli emisferi e del verme sono state collegate all'attenzione[135]. Data la nota connessione di ogni emisfero cerebellare con l'emisfero cerebrale controlaterale è stato suggerito che l'emisfero cerebellare destro sia associato al linguaggio e quello sinistro alle funzioni visuo-spaziali [132,136], mentre il verme sia parte di un "cervelletto limbico" coinvolto nella modulazione del comportamento affettivo (figura 8)[98].





**Figura 8.** Distribuzione anatomica delle funzioni cerebellari. L'emisfero cerebellare destro è associato al linguaggio, l'emisfero cerebellare sinistro alle funzioni visuo-spaziali. Le funzioni esecutive, compresa la memoria di lavoro verbale, sono correlate ad entrambi gli emisferi. Il verme ("cervelletto limbico") è coinvolto nella modulazione del comportamento affettivo.

### La sindrome del mutismo cerebellare

Il ruolo del cervelletto nella regolazione delle funzioni cognitive superiori è stato approfonditamente descritto nei pazienti con "Sindrome della fossa cranica posteriore" nota complicanza dei pazienti trattati chirurgicamente per PFT. Nel 2015, il Consiglio della "*Posterior Fossa Society*" ha avviato un consensus internazionale per creare una definizione formale di tale complicanza [137]. Ciò ha portato ad una nuova definizione di "Sindrome del mutismo cerebellare (SMC) pediatrica postoperatoria" caratterizzata da riduzione o assenza del linguaggio, disartria e labilità emotiva dopo un intervento chirurgico per un tumore cerebellare o del IV ventricolo. Ulteriori caratteristiche neurologiche comuni sono ipotonia, paralisi dei nervi cranici, emiparesi, disfunzione orofaringea/disfagia. Può essere spesso accompagnata dalla sindrome motoria cerebellare, dalla sindrome cognitiva affettiva cerebellare e da disfunzione del tronco encefalico[138].

La SMC si manifesta 1-2 giorni dopo la chirurgia e si verifica fino al 25-30% dei bambini a seguito di resezione di MB. L'incidenza è invece classicamente più bassa in altri tipi di tumore come l'ependimoma e il glioma a basso grado [65]. La localizzazione della neoplasia a livello del verme o del tronco encefalico rappresenta ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo dei sintomi[139].

Se la maggior parte degli autori concorda sul ruolo principale dell'interruzione assonale chirurgica bilaterale della via dento-rubro-talamo-corticale (DRTC) sull'insorgenza di sintomi, l'esatta fisiopatologia della SMC non è ancora del tutto chiara[140,141].

I sintomi della SMC tendono a migliorare con il tempo e in alcuni casi possono risolversi completamente. Una percentuale significativa di pazienti, specialmente quelli con segni più severi, può presentare sintomi persistenti e tempi di recupero prolungati. Fino a due terzi infatti può manifestare deficit del linguaggio in associazione o meno a sequele neurologiche, cognitivo-comportamentali e psicosociali fino a 1 anno dall'esordio[65].

Palmer e co. hanno valutato prospetticamente la performance neurocognitiva in bambini operati per tumore embrionario della FCP confrontando i pazienti che avevano sviluppato la SMC con controlli accuratamente appaiati. A 12 mesi di *follow-up* i pazienti con SMC post-chirurgica hanno presentato *performance* significativamente inferiori in termini di velocità di elaborazione, attenzione, memoria di lavoro, funzioni esecutive e efficienza cognitiva rispetto ai controlli sani[142].

In un recente lavoro di Schreiber e co. bambini con MB che avevano manifestato SMC hanno ottenuto punteggi medi stimati più bassi a 1, 3 e 5 anni di *follow-up* relativamente ad abilità intellettive, velocità di elaborazione, attenzione, memoria di lavoro e relazioni spaziali. I punteggi medi stimati sono risultati ad ogni valutazione stabilmente almeno una deviazione standard (DS) sotto la media per le capacità intellettive, la velocità di elaborazione e l'attenzione. La memoria di lavoro è progressivamente diminuita scendendo sotto 1 DS rispetto alla media al quinto anno di *follow-up* evidenziando come il declino della performance neuropsicologica in pazienti affetti da SMC possa rappresentare una sequela a lungo termine con necessità di un intervento tempestivo[127].

## **Metodiche di *neuroimaging* per lo studio e il *follow-up* dei tumori della fossa cranica posteriore**

### **Risonanza magnetica standard**

Come spiegato in precedenza la diagnosi di PFT è strettamente legata al *neuroimaging* e, se la TC è utile soprattutto nelle fasi diagnostiche iniziali in quanto più facilmente disponibile, la RM rappresenta il *gold standard* per lo studio dei tumori cerebrali in età pediatrica[143]. La RM consente di determinare la grandezza, la localizzazione, le caratteristiche di *enhancement* del tumore oltre a predirne il tipo istologico e valutare l'entità dell'edema perilesionale. La RM è inoltre essenziale per valutare l'impatto e l'efficacia delle terapie effettuate, verificare la radicalità della resezione chirurgica, monitorare le dimensioni di eventuali residui tumorali ed identificare eventuali recidive[4,39].

La RM convenzionale ricopre un ruolo di fondamentale importanza anche nel *follow-up* dei pazienti con tumore cerebrale. La RM consente infatti di individuare lesioni della sostanza bianca, aree di necrosi, infarti lacunari o atrofia corticale spesso indotte dal trattamento. Negli ultimi decenni sono stati identificati anche dei *biomarkers* specifici che possono riflettere il grado di integrità microvascolare cerebrale e aiutare nell'identificazione precoce di queste alterazioni[144].

Recentemente, dato il crescente interesse per le conseguenze neuropsicologiche e cognitivo-comportamentali in bambini con tumore cerebrale, si è cercato di correlare le funzioni neurocognitive con il danno morfologico cerebrale. Khauria e co. hanno osservato come in bambini trattati per MB un grado più severo di leucoencefalopatia fosse associato ad una minor velocità di processamento e a più facile distraibilità. Una atrofia cerebellare più severa correlava, negli stessi bambini, con QI verbali e di performance peggiori[106]. L'idrocefalo rappresenta inoltre un fattore di rischio indipendente per un *outcome* neurocognitivo sfavorevole[87].

Nell'ambito del monitoraggio del danno cognitivo e la sua correlazione con le lesioni micro e macrostrutturali cerebrali la RM standard presenta tuttavia dei limiti oggettivi motivo per cui ad oggi state sviluppate nuove tecniche di imaging per meglio individuare le basi fisiopatologiche di tali deficit.

### ***Neuroimaging avanzato e fisiopatologia del deficit neurocognitivo***

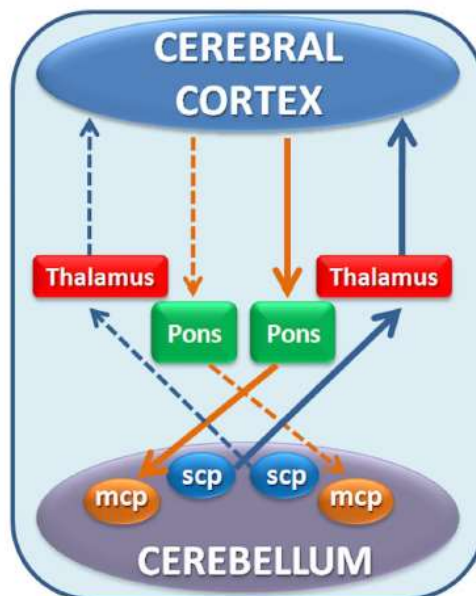
Le tecniche avanzate di RM hanno un grande potenziale nel migliorare l'appropriatezza diagnostica in bambini con tumore cerebrale superando le insidie diagnostiche legate alle diverse patologie tumorali e ai possibili reperti di imaging sovrapposti e confondenti. Ad oggi tra tali tecniche di RM troviamo la *diffusion tensor imaging* (DTI), la RM funzionale (RMf) e la RMf a riposo[145].

La RMf si basa sull'effetto BOLD (*blood oxygenation level dependent*) e utilizza la concentrazione di deossiemoglobina come mezzo di contrasto paramagnetico endogeno. La RMf, utilizzando la sequenza imaging eco-planare / T2\*W, sensibile agli effetti paramagnetici della deossiemoglobina, permette di misurare le variazioni locali della concentrazione di deossiemoglobina indotta dal consumo di ossigeno neuronale[146]. Questa tecnica riflette quindi indirettamente l'attività neuronale che accompagna uno stimolo sensoriale o l'esecuzione di un compito motorio o cognitive permettendo di rappresentare l'attivazione cerebellare durante una varietà di compiti cognitivi tra cui linguaggio, *task* visuo-spaziali, di memoria e funzioni esecutive[147]. Rappresentando una tecnica ampiamente accessibile, non invasiva e non irradiante, con un'elevata risoluzione spaziale e temporale, permette di ottenere immagini funzionali e anatomiche contemporaneamente con risultati individuali[148].

Grazie alla RMf è possibile localizzare aree corticali eloquenti per guidare la chirurgia e ridurre al minimo deficit neurologici post-chirurgici[149]. Tuttavia, nei bambini scarsamente collaboranti può essere difficile ottenere risultati affidabili[150]. In questa categoria di pazienti la RMf a riposo può rappresentare una valida alternativa a quella funzionale basata sull'esecuzione di compiti[145].

Il cervello umano infatti è una rete molto efficace e precisa attiva anche durante il sonno e costantemente un gran numero di reti, tra loro strutturalmente e funzionalmente interconnesse, scambiano e processano informazioni[151].

La connessione cerebello-cerebrale, come già anticipato, è definita da una complessa rete di fibre afferenti (tratti cortico-ponto-cerebellari) che attraversano il ponte e il peduncolo cerebellare medio controlaterale, ed efferenti (via cerebello-talamo-corticale) che dal peduncolo cerebellare superiore crossano a livello talamico controlaterale per arrivare alla corteccia[152] (figura 9).



**Figura 9.** Vie afferenti ed efferenti cerebellari. Tratto cortico-ponto-cerebellare (arancione) e tratto cerebello-talamo-corticale (blu). MCP peduncolo cerebellare medio, SCP peduncolo cerebellare superiore.

Studi di connettività funzionale associati a quelli anatomici possono quindi implementare le nostre conoscenze sull'organizzazione funzionale cerebrale. Nello studio di Bernard e co. è stata definita la relazione anatomo-funzionale tra i lobuli cerebellari anteriori e i *network* motori cerebrali, mentre il

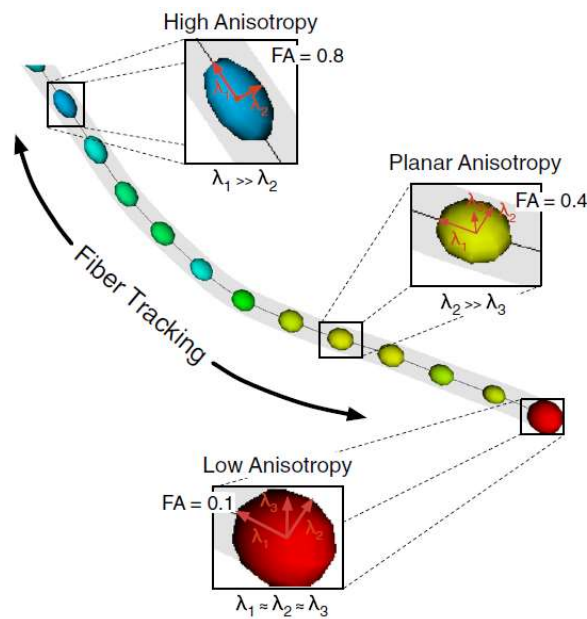
cervelletto posteriore è risultato connesso alla corteccia prefrontale e parietale coinvolta nelle attività cognitive[153]. Marin e co. hanno valutato attraverso analisi volumetrica i correlati neuroanatomici di 54 pazienti neurochirurgici con lesione emisferica destra con la fluenza grafica visuo-spaziale. L'analisi degli esiti post-chirurgici ha mostrato che la densità massima delle lesioni dei pazienti, ottenuto sottraendo le aree di *overlap* delle lesioni dei pazienti con fluenza grafica risparmiata dalle aree di *overlap* dei pazienti risultati deficitari per la stessa funzione, si sovrapponeva a livello di regione specifiche del *network* fronto-parietalo-temporale notoriamente coinvolto nel controllo dell'attenzione visuo-spaziale[154].

La DTI è una delle tecniche emergenti di RM in grado di identificare il danno della sostanza bianca cerebrale[155]. Si basa sull'analisi del movimento delle molecole d'acqua presenti nei tessuti cerebrali processandone a livello microscopico la direzione ed il grado di diffusione tissutale: da un punto di vista fisico, infatti, queste non sono libere di muoversi all'interno della sostanza bianca ma presentano un moto altamente "direzionale" poiché le fibre di mielina decorrono in parallelo (diffusione anisotropica o ellissoide)[156,157].

Il grado e la direzione della diffusione anisotropica dell'acqua vengono definiti dall'anisotropia frazionale (AF) e da mappe codice-colore derivate. Il valore di AF varia tra 0 e 1, dove 0 rappresenta la massima diffusività isotropica e 1 rappresenta la massima diffusività anisotropica (figura 10). Considerato che a livello del cervello la diffusione avviene più velocemente lungo un tratto di fibra che perpendicolare ad essa attraverso la AF è quindi possibile misurare in vivo le proprietà delle connessioni microstrutturali cerebrali [145,158].

Un danno a carico della sostanza bianca potrà essere quindi precocemente evidenziato e quantificato valutando la perdita di AF[159].

Inoltre, i dati derivati dall'analisi delle sequenze DTI possono essere utilizzati per la mappatura tridimensionale delle fibre di sostanza bianca, metodica che prende il nome di trattografia, per l'esplorazione in vivo della connettività anatomica del cervello umano.



**Figura 10.** Modello del tensore di diffusore. La traiettoria della fibra viene mostrata al centro come una sottile linea nera e sfumata in grigio, mentre i tensori di diffusione selezionati lungo di essa vengono visualizzati come ellissoidi e colorati secondo la anisotropia frazionale (AF). Si possono vedere tensori con AF elevata (blu), media (gialli) e bassa (rossi) compresa tra 1 o 0.

Studi di *neuroimaging* hanno inoltre sottolineato il contributo cerebellare in differenti funzioni cognitive[112]. Utilizzando la trattografia Ramnani e co. hanno individuato i tratti cortico-ponto-cerebellari che collegano il cervelletto alla corteccia prefrontale[160]. Law e co. hanno invece confermato il ruolo della via cerebello-talamo-corticale nella fisiopatologia dei deficit della memoria di lavoro nei bambini trattati per PFT[95].

Pertanto, specifici circuiti cerebro-cerebellari possono avere un ruolo nell'*outcome* neuropsicologico dopo il trattamento per tumore cerebrale. Tuttavia, la possibile associazione tra specifici fasci cerebellari e funzioni neuropsicologiche non è stata pienamente valutata perché la maggior parte di questi studi si focalizza sulle capacità motorie o su selettivi domini neurocognitivi piuttosto che su una valutazione cognitiva e neuropsicologica ad ampio spettro[95,161,162].

## Razionale e obiettivi del progetto

Ad oggi diversi studi hanno indagato le funzioni neuropsicologiche nei bambini trattati per PFT. In particolare, si può notare come la gran parte delle indagini si sia soffermata sullo studio di abilità cognitive come il QI o di specifiche funzioni neuropsicologiche tra cui memoria, attenzione e funzioni esecutive sfruttando una selezione di test che misurano i singoli processi neuropsicologici piuttosto che fornire un profilo ad ampio spettro (tabella 1).

È importante sottolineare come, a differenza degli adulti, le lesioni cerebrali che esordiscono in età evolutiva comportino un'importante riorganizzazione funzionale impattando sui successivi processi di maturazione del neuro-sviluppo. Pertanto, un deficit in una singola funzione neuropsicologica può condizionare l'acquisizione di altre competenze prevenendo, modificando o rallentando le loro traiettorie di sviluppo.

Quindi al fine di identificare eventuali deficit primari e secondari è importante somministrare ai bambini una valutazione approfondita che, attraverso l'uso di batterie multidimensionali, indaghi le molteplici funzioni neuropsicologiche. Riteniamo che tale approccio possa permettere di identificare i punti di forza e di debolezza nello sviluppo dell'architettura funzionale cerebrale nel bambino, sia in termini intra-individuali che interindividuali. La possibilità inoltre di utilizzare per ogni batteria un unico campione di standardizzazione definito per fascia di età consente di omogeneizzare i risultati minimizzando il *bias* indotto dal confronto di prestazioni ottenute attraverso test basati su campioni di standardizzazione differenti.

Ad oggi diversi studi si sono concentrati su indagini di neuroimaging cliniche e funzionali, tra cui la DTI, la RMf e la RMf a riposo, al fine di chiarire nel bambino il ruolo del cervelletto in diversi disturbi cognitivi e motori [147,157,163].

Tuttavia, al meglio delle nostre conoscenze, nessuno studio ha correlato la *performance* neurocognitiva dei bambini con PFT, ottenuta con scale multidimensionali, al danno macro e microstrutturale cerebrale.



Questo è uno studio pilota i cui obiettivi sono:

- 1) studiare le abilità intellettive, le funzioni neuropsicologiche e linguistiche in bambini trattati per PFT attraverso specifiche batterie multimodali età-dipendenti
- 2) indagare il danno macrostrutturale cerebrale individuando la massima sovrapposizione dei volumi lesionali nei pazienti con *performance* neuropsicologica deficitaria
- 3) indagare il danno microstrutturale attraverso la ricostruzione trattografica delle connessioni cerebellari afferenti ed efferenti
- 4) individuare possibili relazioni tra il dato anatomico macro e microstrutturale cerebrale e l'*outcome* cognitivo dei pazienti.

## Materiali e metodi

Questo è uno studio osservazionale *cross-sectional* nel quale l'*outcome* neuropsicologico dei bambini trattati per PFT, elaborato con scale diagnostiche età specifiche, è stato correlato al dato anatomico micro e macrostrutturale cerebrale.

### Partecipanti

Per la realizzazione del progetto abbiamo arruolato i bambini di età compresa tra i 4 e i 16 anni con PFT primitivo seguiti presso il Dipartimento di Pediatria della Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale (ASUFC).

I criteri di inclusione stabiliti erano: (a) bambini trattati per PFT tra il 2012 e il 2017, (b) fine di qualsiasi trattamento (chirurgia, CT, RT) almeno 6 mesi prima della valutazione neuropsicologica estesa o della RM encefalo, (c) assenza di progressione/recidiva di malattia al momento dell'arruolamento, (d) adeguata conoscenza della lingua italiana.

I criteri di esclusione erano: (a) presenza di concomitante disordine neurologico, sindromico, neuropsichiatrico o disturbo del comportamento, (b) difficoltà nell'esecuzione della testistica neuropsicologica a causa di deficit motorio o oculistico severo secondario al tumore o al trattamento associato, (c) rifiuto del consenso informato da parte dei genitori/tutori legali.

Al momento dell'arruolamento abbiamo registrato per ogni paziente i dati antropometrici e demografici, eventuali comorbidità, localizzazione e tipo istologico della neoplasia, stadio di malattia e protocollo terapeutico, sviluppo di SMC post-chirurgica, presenza di idrocefalo, necessità di DVP. Tali dati sono stati estrapolati dal sistema informatico "G2 Clinico" della ASUFC.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RM con sequenze DTI e valutazione neuropsicologica tra dicembre 2016 e aprile 2019. L'intervallo massimo tra la valutazione neuropsicologica e la RM encefalo è stato definito di 6-8 mesi per i bambini di età  $\leq$  a 13 anni e di 12 mesi per i bambini di età  $>$  a 13 anni. Tale scelta è stata eseguita considerando che le abilità misurate dalle scale

neuropsicologiche sono normalizzate, attraverso una procedura standard, secondo range di età che riflettono il differente livello di maturazione cerebrale. Partendo dal presupposto che le abilità dei bambini non vadano incontro a modifiche nel lasso di tempo standardizzato la normalizzazione viene considerata secondo un intervallo di tempo di 6 mesi fino a 5 anni di età, di 12 mesi tra 6-12 anni, di 24 mesi tra 13-16 anni.

I genitori/tutori legali dei bambini arruolati hanno firmato un consenso informato redatto sulla base dei principi relativi alla dichiarazione di Helsinki. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Unico Regionale del Friuli-Venezia-Giulia.

## **Valutazione neuropsicologica**

### **Abilità cognitive (WISC-IV)**

Le abilità cognitive dei bambini arruolati sono state testate con “*The Wechsler Intelligence Scale for Children-IV*” (WISC-IV)[164]. Questa scala rappresenta uno strumento per stimare, in modo individuale nei bambini di età compresa tra i 6 e i 16 anni, l’intelligenza globale attraverso un punteggio definito quoziente intellettivo totale (QIT). Il QIT permette inoltre di calcolare altri 4 indici cognitivi denominati indice di comprensione verbale, indice di ragionamento percettivo, indice di memoria di lavoro e indice di velocità di elaborazione. La scala si compone di 10 sottotest principali e 5 supplementari.

I principali sono rappresentati da:

- Disegno con i cubi: offre una misura dell'abilità di analizzare e sintetizzare stimoli visivi astratti cogliendone le relazioni spaziali;
- Somiglianze: dà una stima del ragionamento verbale e del livello di formazione dei concetti, coinvolgendo anche lo sviluppo del linguaggio, la conoscenza lessicale, la comprensione uditiva, la memoria e la capacità di discriminare tra caratteristiche essenziali e non essenziali;

- Memoria di cifre (suddiviso in diretta e inversa): offre una misura della memoria uditiva a breve termine, della memoria di lavoro e delle capacità di attenzione e concentrazione;
- Concetti illustrati: misura il ragionamento categoriale di tipo astratto, il ragionamento induttivo e l'informazione generale;
- Cifrario: dà una misura della velocità di elaborazione, della memoria a breve termine, della capacità di apprendimento, della percezione visiva, della coordinazione visuo-motoria, dell'abilità di scansione visiva, della flessibilità cognitiva, della capacità di attenzione e motivazione;
- Vocabolario: misura la conoscenza lessicale e la formazione dei concetti verbali;
- Riordinamento di lettere e numeri: valuta le abilità di manipolazione mentale, di attenzione, di memoria uditiva a breve termine e di rappresentazione visuo-spaziale;
- Ragionamento con le matrici: dà una stima dell'intelligenza fluida, in particolare del ragionamento induttivo e del ragionamento sequenziale generale;
- Comprensione: valuta il ragionamento verbale, l'informazione generale, la capacità di concettualizzazione, la comprensione verbale e l'abilità di espressione verbale;
- Ricerca di simboli: misura la velocità percettiva e di elaborazione, la memoria visiva a breve termine, la coordinazione visuo-motoria, la flessibilità cognitiva, la discriminazione visiva e la capacità di concentrazione.

### **Funzioni neuropsicologiche (NEPSY-II)**

Le funzioni neuropsicologiche sono state analizzate utilizzando la versione italiana della scala “*A Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition*” (NEPSY-II) [165], una batteria flessibile caratterizzata da alcuni test età-specifici ed altri somministrabili a tutti i bambini indipendentemente dall'età. I test della NEPSY-II sono stati somministrati a tutti i bambini da un

clinico specializzato in modo standardizzato, in 2-3 sessioni ognuna delle quali di durata di circa 60 minuti.

Sono stati analizzati i dati relativi ai seguenti 5 domini (tabella 2):

- Attenzione e funzioni esecutive: attenzione visiva, fluenza grafica, attenzione uditiva, set di risposta, inibizione, test dell'orologio e raggruppamento di animali;
- Memoria e apprendimento: memoria di volti, interferenza di lista, memoria di disegno, memoria di lista, memoria di nomi, memoria narrativa e ripetizione di frasi;
- Funzioni sensori-motorie: *tapping delle dita*, imitazione della posizione delle mani, precisione visuo-motoria e sequenza motorio-manuale;
- Percezione sociale: teoria della mente e riconoscimento affettivo;
- Processamento visuo-spaziale: copia di disegni, costruzione di blocchi, puzzle di disegni, puzzle geometrici, definizione della traiettoria e frecce[165].

Dominio	Prove	Età	Descrizione
<b>Attenzione, funzioni esecutive</b>	Raggruppamento di animali	7-16	Valuta la capacità di formulare concetti di base, di trasformare tali concetti in azione (ordinamento in categorie) e di passare da un concetto all'altro. Il bambino ordina le carte in due gruppi di quattro carte ciascuno usando vari criteri di classificazione.
	Attenzione uditiva e set di risposta	5-16	Questo subtest è composto da due parti. L'attenzione uditiva è finalizzata a valutare l'attenzione uditiva selettiva e la capacità di sostenerla (vigilanza). Il set di risposta è progettato per valutare la capacità di spostare e mantenere l'attenzione su un set differente che comporta sia l'inibizione delle risposte automatiche apprese in precedenza sia la corretta risposta agli stimoli nuovi. Il bambino ascolta una serie di parole e indica il cerchio colorato appropriato quando ne sente il nome secondo regole che includono risposte congruenti e incongruenti.
	Orologi	7-16	Valuta il funzionamento esecutivo come la pianificazione e l'organizzazione, le competenze visuo-percettive e visuo-spaziali e il concetto di tempo in relazione agli orologi analogici. Item di disegno: il bambino disegna l'immagine di un orologio e posiziona le lancette dove l'esaminatore indica. Item visivi: il bambino legge l'ora su orologi che hanno o non hanno i numeri.
	Fluenza grafica	5-12	Valuta la produttività cognitiva attraverso la capacità del bambino di generare disegni sempre diversi collegando fino a cinque punti, presentati in due matrici: strutturata e casuale. Il bambino disegna quanti più disegni possibile su ogni matrice entro un determinato limite di tempo.

	Inibizione	5-16	Valuta la capacità di inibire le risposte automatiche a favore di risposte nuove e la possibilità di passare da un tipo di risposta all'altro. Il bambino guarda una serie di forme o frecce in bianco e nero e dà un nome alla forma o alla direzione o fornisce una risposta alternata, a seconda del colore della forma o della freccia.
<b>Memoria e apprendimento</b>	Memoria di lista	7-12	Valuta l'apprendimento verbale e la memoria, il tasso di apprendimento e il ruolo dell'interferenza nel richiamo di materiale verbale. Il bambino ascolta una lista di parole che vengono a lui lette più volte, richiamandole dopo una prova di ripetizione di una lista interferente. Un compito ritardato valuta la memoria di parole a lungo termine.
	Memoria di disegno	3-16	Valuta la memoria spaziale per un nuovo materiale visivo. Al bambino viene mostrata una griglia con quattro-dieci disegni su una pagina che viene poi rimossa dalla vista. Il bambino seleziona i disegni da una serie di carte e li colloca su una griglia nella stessa posizione mostrata in precedenza. Un compito ritardato valuta la memoria visuo-spaziale a lungo termine.
	Memoria di facce	5-16	Valuta la codifica dei tratti del viso, nonché la discriminazione e il riconoscimento dei volti. Il bambino guarda una serie di volti, poi vengono a lui mostrate tre fotografie alla volta e deve selezionare un volto già visto. Un compito ritardato valuta la memoria a lungo termine dei volti.
	Memoria di nomi	5-16	Valuta la capacità di imparare i nomi dei bambini in tre prove. Al bambino vengono mostrate da sei a otto carte con disegni di bambini mentre gli si legge il nome del bambino. Le carte vengono poi mostrate di nuovo e al bambino viene chiesto di ricordare il nome del soggetto sulla carta. Un compito in ritardo valuta la memoria a lungo termine per i nomi.
	Memoria narrativa	3-16	Valuta la memoria del materiale verbale in condizioni di rievocazione spontanea o guidata. Il bambino ascolta una storia e poi viene a lui chiesto di raccontarla. Al bambino vengono poi poste domande per ottenere dettagli mancanti dal suo ricordo della storia.
	Ripetizione di frasi	3-6	Valuta la capacità di ripetere frasi di crescente complessità e lunghezza. Il bambino ascolta una serie di frasi che gli vengono lette e gli viene chiesto di richiamare ogni frase subito dopo la sua presentazione.
	Interferenza di lista	7-16	Valuta la memoria di lavoro verbale, la ripetizione e il richiamo di parole a seguito di una interferenza. Al bambino vengono presentate due serie di parole e gli viene chiesto di rievocarle nell'ordine di presentazione.
	<b>Sensori-motorio</b>	Tapping delle dita	5-16
Imitazione della posizione delle mani		3-12	Valuta la capacità di imitare la posizione delle mani e delle dita. Il bambino imita varie posizioni delle mani mostrate dall'esaminatore.
Sequenze motorie manuali		3-12	Valuta la capacità di imitare una serie di sequenze di movimenti ritmici utilizzando una o entrambe le mani. Il bambino ripete una serie di movimenti della mano mostrati dall'esaminatore fino al completamento del numero di movimenti richiesto.

	Precisione visuo-motoria	3-12	Valuta la velocità e la precisione grafo-motoria. Il bambino usa la sua mano preferita per disegnare linee all'interno dei binari il più rapidamente possibile.
<b>Percezione sociale</b>	Riconoscimento di emozioni	3-16	Valuta la capacità di riconoscere le emozioni (felicità, tristezza, rabbia, paura, disgusto e neutralità) dalle fotografie dei volti dei bambini in quattro diversi compiti. Nel primo compito il bambino dichiara se due fotografie raffigurano o meno volti con la stessa emozione. Nel secondo compito seleziona due fotografie di volti con lo stesso aspetto da 3-4 fotografie. Nel terzo compito al bambino viene mostrata una pagina con cinque volti e seleziona uno dei quattro volti che rappresentano la stessa emozione del volto raffigurato in cima alla pagina. Infine, al bambino viene mostrato brevemente un volto e gli viene chiesto di selezionare due fotografie che ritraggano lo stesso sentimento.
	Teoria della mente	3-16	Valuta la capacità di comprendere le funzioni mentali (la fede, l'intenzione, l'inganno, l'emozione, l'immaginazione e la finzione), la capacità di capire che gli altri hanno i propri pensieri, idee e sentimenti che possono essere diversi dai propri e la capacità di capire come l'emozione si adatti al contesto sociale. Nel compito verbale si leggono al bambino vari scenari o immagini mostrate e si pongono domande che richiedono la conoscenza del punto di vista di un altro individuo per poter rispondere correttamente. Nel compito contestuale, al bambino viene mostrata una foto che rappresenta un contesto sociale e gli viene chiesto di selezionare la fotografia tra quattro opzioni.
<b>Elaborazione visuo-spaziale</b>	Frecce	5-16	Valuta la capacità di giudicare l'orientamento della linea. Il bambino guarda una serie di frecce disposte attorno ad un bersaglio e indica la freccia o le frecce che puntano al centro del bersaglio.
	Costruzione di blocchi	3-16	Valuta la capacità visuo-spaziale e visuo-motoria di riprodurre costruzioni tridimensionali da modelli o da disegni bidimensionali.
	Copia di disegno	3-16	Valuta le capacità motorie e visuo-percettive associate alla capacità di copiare figure geometriche bidimensionali. Il bambino copia le figure visualizzate nel libretto di risposta.
	Puzzle geometrici	3-16	Valuta la rotazione mentale, l'analisi visuo-spaziale e l'attenzione ai dettagli. Al bambino viene presentata l'immagine di una grande griglia contenente diverse forme. Per ogni elemento, il bambino abbina due forme al di fuori della griglia a due forme all'interno della griglia.
	Puzzle di immagini	7-16	Valuta la discriminazione visiva, la localizzazione spaziale e la scansione visiva, così come la capacità di scomporre un'immagine nelle sue parti costitutive e di riconoscere relazioni parziali. Al bambino viene presentata un'immagine grande divisa da una griglia e quattro immagini più piccole prese da sezioni dell'immagine più grande. Il bambino identifica la posizione sulla griglia dell'immagine più grande da cui è stata ottenuta ciascuna delle immagini più piccole.
	Trova la strada	5-12	Valuta la conoscenza delle relazioni visuo-spaziali e della direzionalità, nonché la capacità di utilizzare queste conoscenze per trasferire un percorso da una semplice mappa schematica ad una più complessa.

**Tabella 2.** Batteria neuropsicologica “*A Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition*” (NEPSY-II): descrizione dei domini e dei *task* inclusi nella batteria.

### Valutazione del linguaggio (BVL 4-12)

Le funzioni linguistiche verbali e non verbali sono state studiate usando la “Batteria per la Valutazione del Linguaggio in Bambini dai 4 ai 12 anni” (BVL 4-12), uno strumento designato a testare produzione, comprensione e ripetizione in bambini tra i 4 e i 12 anni (tabella 3). La scala BVL 4-12 è stata somministrata individualmente da un clinico specializzato seguendo la procedura standardizzata fornita dagli autori[166]. Le abilità narrative sono state misurate analizzando un compito di produzione del discorso chiamato "*Nest Story*" in cui ai bambini è stato chiesto di descrivere la storia rappresentata in una vignetta costituita da sei immagini fornite nel corretto ordine cronologico. Ogni storia riprodotta è stata registrata e trascritta. [167].

Dominio	Prove	Età	Descrizione
<b>Linguaggio espressivo</b>	Denominazione e articolazione	4-12	Esamina la capacità di accedere al proprio lessico mentale e articolare parole target. Il bambino vede una serie di immagini a cui deve dare un nome.
	Denominazione	4-12	Esamina la capacità di accedere al proprio lessico mentale e articolare parole target. Il bambino vede un'immagine a cui deve dare un nome.
	Fluenza semantica	4-12	Esamina la capacità del bambino di selezionare parole target appartenenti a specifiche categorie semantiche nel suo lessico mentale. Al bambino viene chiesto di produrre il maggior numero di parole appartenenti a una determinata categoria semantica in un minuto.
	Fluenza fonemica	4-12	Esamina la capacità del bambino di selezionare le parole target dal suo lessico mentale utilizzando una strategia fonologica. Al bambino viene chiesto di produrre il maggior numero di parole a partire da un determinato fonema in un minuto.
	Completamento delle frasi	4-12	Esamina la capacità di elaborare aspetti relativi alla morfologia derivazionale e flessiva del verbo in un compito di completamento delle frasi. Il bambino ascolta le frasi pronunciate dall'esaminatore e deve completarne altre attraverso la corretta declinazione dei verbi.
	Valutazione multilivello del linguaggio narrativo	4-12	Valuta le capacità narrative e descrittive. Il campione linguistico prodotto dal bambino viene analizzato su due livelli per raccogliere informazioni sulle capacità di produzione lessicale e grammaticale e sulle capacità discorsive. Al bambino viene chiesto di descrivere la storia rappresentata in una vignetta composta da sei immagini fornite nell'ordine corretto sulla stessa pagina (" <i>Nest Story</i> ").



<b>Linguaggio ricettivo</b>	Discriminazione fonologica	4-12	Esamina la capacità del bambino di discriminare tra coppie minime, cioè tra parole che differiscono solo per un singolo fonema. Il bambino ascolta le coppie di parole e deve dire se sono uguali o diverse.
	Comprensione lessicale	4-12	Valuta le capacità di comprensione lessicale. Il bambino ascolta una parola e deve scegliere la figura corrispondente selezionando quella corretta tra quattro immagini, compresi i distrattori fonologici e i distrattori semantici.
	Comprensione morfosintattica	4-12	Esamina le capacità di comprensione grammaticale. Il bambino ascolta una serie di frasi di varia complessità grammaticale e deve indicare quale dei quattro disegni raffigura la frase ascoltata.
	Giudizio grammaticale	4-12	Valuta la capacità di giudizio di accettabilità grammaticale su frasi di lunghezza variabile e complessità sintattica. Il bambino ascolta frasi che possono contenere errori sintattici e deve dire se sono corrette o meno.
	Comprensione della frase idiomatica	4-12	Valuta la capacità del bambino di comprendere il significato indiretto delle espressioni idiomatiche. Il bambino deve scegliere il significato della frase idiomatica pronunciata dall'esaminatore tra tre alternative.
	Comprensione della prosodia linguistica	4-12	Valuta la capacità di percepire e interpretare la prosodia linguistica di una frase determinando se si tratta di una domanda, di un ordine o di una dichiarazione. Al bambino viene letta una serie di frasi e gli viene chiesto di dire se si tratta di domande, ordini o affermazioni.
	Comprensione della prosodia affettiva	4-12	Valuta la capacità di percepire e interpretare la prosodia emotiva di una frase determinando se è prodotta con un'intonazione felice, triste o arrabbiata. Il bambino ascolta le frasi e deve decidere se sono pronunciate con un tono triste, felice o arrabbiato, indicando la corretta emoticon corrispondente.
<b>Ripetizione</b>	Ripetizione di parole	4-12	Valuta la capacità di percepire e ripetere correttamente le parole. Il bambino ascolta e ripete una serie di parole.
	Ripetizione di non parole	4-12	Valuta la capacità di percepire e ripetere correttamente sequenze di fonemi che non sono parole realmente esistenti. Il bambino ascolta e ripete una serie di non parole.
	Ripetizione di frasi	4-12	Valuta la capacità di percepire correttamente e ripetere una serie di frasi di lunghezza crescente. Il bambino ripete una serie di frasi.

**Tabella 3.** Batteria per la valutazione del linguaggio in bambini tra 4 e 12 anni (BVL 4-12).

Descrizione delle prove incluse.

## Neuroimaging

Le immagini di RM cerebrale sono state acquisite con macchina Magnetom Aera, Siemens, Erlangen, (Germany). Il protocollo utilizzato includeva sequenze di RM convenzionali tra cui T1W, T2W, FLAIR e la sequenza tridimensionale (3D) T1W *magnetization prepared rapid acquisition of gradient echo* (MPRAGE).

Per ogni sequenza sono stati selezionati i seguenti parametri:

- T1W, TR/TE = 450/8.9ms, 20 slices, *thickness* 5 mm, FOV 230 mm, *matrix size* 320
- T2W, TR/TE = 2380/95ms, 20 slices, *thickness* 5 mm, FOV 230 mm, *matrix size* 320
- FLAIR, TR/TE = 6000/86ms, 20 slices, *thickness* 5 mm, FOV 230 mm, *matrix size* 320
- 3D T1W MPRAGE, TR/TE 2200/3.02 ms, 240 slices, *thickness* 1 mm, FOV 250 mm, *matrix size* 256

Le immagini di DTI sono state acquisite secondo i seguenti parametri: TR/TE = 6500/83 ms, 60 slices, *thickness* 2 mm, FOV 240 mm, *matrix size* 128 × 128. I gradienti sensibili alla diffusione sono stati applicati in 20 direzioni utilizzando valori b di 0 s/mm<sup>2</sup> e 800s/mm<sup>2</sup>.

## **Analisi dei dati**

### **Valutazione neuropsicologica**

#### Abilità cognitive (WISC-IV)

Gli *score* dei QIT ottenuti attraverso la scala WISC-IV sono stati normalizzati in modo standardizzato considerando media (M) = 100 e DS = 15[164]. I punteggi derivati dal QIT nono stati inclusi nell'analisi finale.

#### Funzioni neuropsicologiche (NEPSY-II)

Relativamente alla NEPSY-II sono stati analizzati i test completati da almeno 5 bambini. Tale *cut-off* è stato stabilito considerando la presenza di alcuni task età-specifici quindi non somministrabili a tutti i bambini arruolati e la possibilità che alcuni test non fossero stati completati da tutti pazienti a causa di una scarsa compliance. Abbiamo espresso i punteggi scalari della scala NEPSY-II come *score* standardizzati corretti per età (M = 10, DS = 3) in accordo con i punteggi della banca dati relativi a

bambini di età cronologica corrispondente. Per tutti i test lo *score* ottenuto è stato definito deficitario se  $\leq 5$  punti scalari (cioè  $\leq 1.5$  DS sotto l'atteso)[165].

### Valutazione del linguaggio (BVL 4-12)

Per la scala BVL 4-12, come per la NEPSY-II, abbiamo applicato lo stesso *cut-off* di 5 come numero minimo di pazienti che avessero completato ogni singolo test della batteria. La *performance* dei pazienti è stata espressa in DS rispetto all'atteso in accordo alla procedura standard fornita dagli autori. Ogni punteggio ottenuto è stato classificato deficitario se  $\leq 1.5$  DS sotto l'atteso[166].

## **Elaborazione delle immagini RM – Volumetria**

### Elaborazione dei VOI

L'elaborazione delle immagini strutturali di RM è stata eseguita su una stazione di lavoro UNIX (Ubuntu 8.04 LTS.i386)[168] utilizzando MATLAB r2016b (*The Mathworks Inc., Natick, MA, USA*) e SPM12 (*Statistical Parametric Mapping software; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK*).

Attraverso il *software* MRICron[169] abbiamo disegnato sulla sequenza RM T1W-MPRAGE di ogni paziente i volumi di interesse (*volume of interest, VOI*) i) della cavità della lesione tumorale sottotentoriale, ii) dei ventricoli e iii) dell'inserzione frontale della DVP (quando presente).

I VOI disegnati sono stati successivamente normalizzati su un *template* corrispondente ai 5 anni di età ricavato dalla banca dati delle immagini RM medie età-specifiche e dei volumi RM associati per lo studio del neurosviluppo[170–174].

Il processo di normalizzazione è stato realizzato usando il *software* “*Clinical Toolbox*”[175] per SPM12 [176] adattando i parametri di riferimento dello scheletro cerebrale adulto al *template*

pediatrico. Nel *software* MRICron le strutture cerebrali presentano anatomia speculare rispetto alle immagini di RM convenzionale.

Seguendo la procedura di MRICron[169], abbiamo sovrapposto i VOI ottenuti per ogni *task* delle scale multimodali utilizzate in cui almeno 3 su un minimo di 6 bambini testati fossero risultati patologici (punteggio  $\leq 1.5DS$  rispetto all'atteso).

Il grado di sovrapposizione dei VOI (per ogni voxel) è stato rappresentato attraverso una scala colore.

### Calcolo dei volumi lesionali

Le immagini RM in formato DICOM ed in particolare la sequenza 3D T1W assiale post-contrasto è stata utilizzata per calcolare il volume pre e post-operatorio della lesione tumorale. La segmentazione della lesione nelle sequenze pre e post-operatorie è stata eseguita manualmente su tutte le fette della singola sequenza utilizzando il *software* OsiriX[177].

Dopo la segmentazione i volumi sono stati calcolati in centimetrici cubi. Il volume tumorale è stato calcolato considerando la captazione della componente nodulare e cistica, se presente. L'edema perilesionale, valutato attraverso le sequenze T2W, non è stato incluso nel calcolo del volume finale.

Il volume post-operatorio è stato misurato sulla prima RM eseguita dopo l'intervento.

L'EOR ottenuta è stata ottenuta studiando la sequenza T1W post-contrasto attraverso la seguente formula[178]:

$$\frac{\text{volume tumorale preoperatorio} - \text{volume tumorale postoperatorio}}{\text{volume tumorale preoperatorio}}$$

$$\text{volume tumorale preoperatorio}$$

## **Elaborazione delle immagini RM – Trattografia**

### Disegno dei fasci di fibre

La trattografia è stata eseguita attraverso il *software* DtiStudio (*version* 3.0.3, 2010; John Hopkins University, Baltimore, MD, USA), figura 11. Si tratta di un *software* di elaborazione delle immagini DTI su *Windows* che mappa le connessioni cerebrali. È utilizzato per attività quali il calcolo del tensore, la mappatura dei colori, il monitoraggio delle fibre e la visualizzazione in 3D delle stesse.

DtiStudio permette di ricostruire i fasci nervosi cerebrali, sfruttando precise regioni di interesse (ROI) del SNC individuate per ogni paziente su sequenze 3D DTI. In particolare, il programma elabora una mappa cerebrale a colori su cui poter lavorare per identificare così le aree nervose lesionate e/o coinvolte da patologia. I diversi colori corrispondono a vettori direzionali che individuano il decorso di ciascuna fibra definito, sulla base di precedenti studi, secondo uno specifico codice colore (rosso = destra-sinistra, verde = anteriore-posteriore, rostrale-caudale, blu = superiore-inferiore)[179,180].

I fasci di fibre sono stati disegnati per il QIT calcolato con la WISC-IV e per tutti i *task* delle scale NEPSY-II e BVL 4-12 completati da almeno 6 pazienti.

Attraverso la combinazione di ROI differenti[181,182] sono stati disegnati, in particolare, i seguenti fasci di fibre:

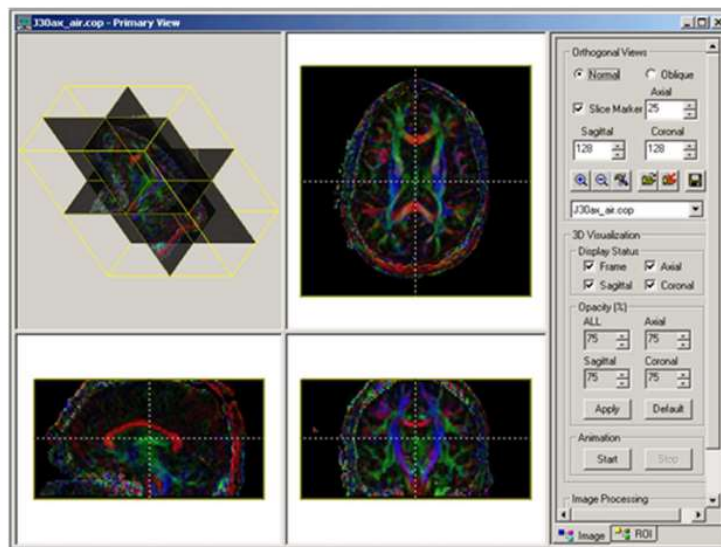
- a) Connessioni efferenti: tratto DRTC
- b) Connessioni afferenti:
  - Tratto Spino-Cerebellare (SC)
  - Via Cortico-Ponto-Cerebellare comprensiva di tratto Fronto-Ponto-Cerebellare (FPC), tratto Parieto-Ponto-Cerebellare (PPC), tratto Occipito-Ponto-Cerebellare (OPC) e tratto Temporo-Ponto-Cerebellare (TPC)

Le fibre acquisite sono state modellate per isolare fasci con AF soglia di 0.15 e soglia angolare di 70°. I tratti di fibre ottenuti sono stati poi trasformati in volumi e misurati in centimetri cubi.

Per calcolare il volume del fascio è stata applicata la seguente formula:

$$\text{volume fascio (mm}^3\text{)} = n^{\circ} \text{ voxel} \times 1.88 \times 1.88 \times 2.2$$

I seguenti parametri DTI sono stati inoltre calcolati utilizzando gli algoritmi standard del *software*: anisotropia relativa (AR), indice sferico (IS), indice planare (IP) e indice lineare (IL).



**Figura 11.** Schermata base *software* DTIstudio.

## Analisi statistica

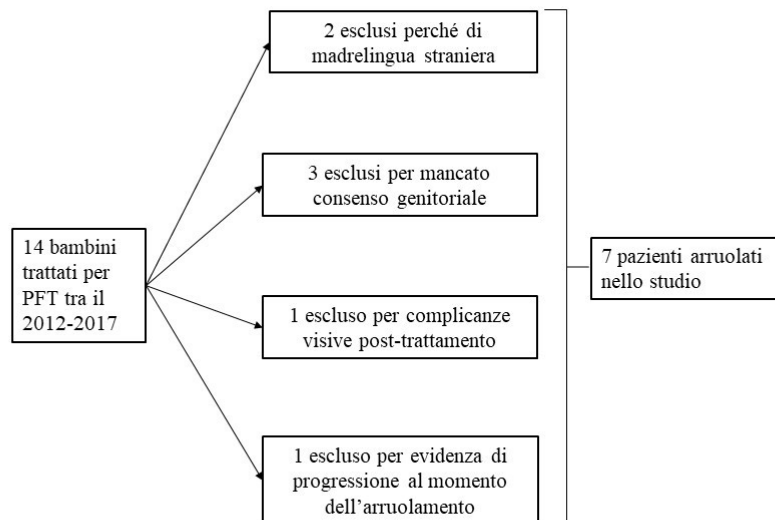
L'analisi statistica è stata realizzata usando GraphPad Prism versione 7.04 per *Windows* (GraphPad Software, La Jolla California USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)). Le variabili continue sono state espresse come media o mediana. Per le variabili non parametriche le differenze tra gruppi sono state valutate attraverso il test dei ranghi di Wilcoxon per dati appaiati.

Le associazioni tra gli *score* della WISC-IV, NEPSY-II, BVL 4-12 e le caratteristiche quantitative dei fasci cerebellari sono state valutate con l'indice di correlazione R per ranghi di Spearman.

È stato considerato statisticamente significativo un *p-value*  $\leq 0.05$ .

## Risultati

### Popolazione arruolata e caratteristiche cliniche



**Figura 12.** Pazienti trattati per PFT tra il 2012 e il 2017, pazienti esclusi per mancato soddisfacimento criteri di inclusione, pazienti effettivamente inclusi nello studio.

I pazienti trattati per PFT tra il 2012 e il 2017 sono stati 14. Di questi bambini 3 sono stati esclusi per mancato consenso allo studio da parte dei genitori, 2 perché di lingua madre straniera, 1 per deficit visivo post-trattamento, 1 per evidenza di malattia in progressione al momento dell'arruolamento (figura 12).

I bambini arruolati nell'analisi finale sono stati 7. L'età mediana alla diagnosi è risultata di 5.3 anni, range interquartile (*interquartile range*, IQR) 2.2-8.1. Tra i sintomi predominanti ritroviamo la cefalea (71%) isolata o associata a vomito al risveglio (29%) e disturbo della marcia di tipo atassico (43%). Un solo caso presentava papilledema all'esordio dei sintomi.

Al momento della diagnosi il tumore era localizzato in 5/7 casi a livello vermiano/paravermiano con estensione, in due di essi, a livello emisferico. In due bambini la lesione è risultata primariamente a partenza dal IV ventricolo.

Il volume mediano preoperatorio delle lesioni cerebellari, calcolato sulle sequenze RM 3D T1W assiali post-contrasto, era di 32 cm<sup>3</sup> (range 7-34). Nessun caso ha rivelato un aumento dell'*enhancement* contrastografico alla RM post-operatoria. L'EOR è risultata del 100% in tutti i pazienti indicando una resezione radicale della massa neoplastica.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico. Il cavo chirurgico coinvolgeva interamente la regione vermiana nel 57% dei casi con estensione a livello emisferico cerebellare nel 71% dei bambini. I 5 bambini con diagnosi istologica di AP non hanno necessitato di ulteriori terapie, i 2 bambini con diagnosi di MB sono stati sottoposti a trattamento adiuvante secondo protocollo specifico[183]. In 6 casi è stato diagnosticato un idrocefalo trattato con DVP in due di essi. Due dei tre bambini che hanno presentato una SMC post-chirurgica avevano una diagnosi di MB.

L'età mediana del gruppo al momento della valutazione neuropsicologica era di 7.3 anni (IQR 4.4-15.7), il tempo mediano tra la RM encefalo e la valutazione neuropsicologica è risultato di 5 mesi (IQR 0-8.5).

Le caratteristiche cliniche dei 7 bambini inclusi nel progetto sono rappresentate in tabella 4.

<b>Caratteristiche cliniche di base</b>		
Pazienti (n/%)		
Maschi		5 (71%)
Femmine		2 (29%)
Età alla diagnosi (anni)		
Mediana		5.3
IQR		2.2 – 8.1
Sintomi all'esordio (n/%)		
Cefalea		5 (71%)
- isolata		2 (29%)
- con vomito al risveglio		2 (29%)
- con alterazione del comportamento		1 (14%)



Atassia	3 (43%)
- isolata	1 (14%)
- associata a papilledema	1 (14%)
- associata a torcicollo	1 (14%)
Istotipo tumorale (n/%)	
Astrocitoma pilocitico	5 (71%)
Medulloblastoma	2 (29%)
Sede del tumore (n/%)	
Verme	2 (29%)
Verme, regione cerebellare paramediana inferiore destra, IV ventricolo	1 (14%)
Verme, regione paravermiana destra, IV ventricolo	1 (14%)
Verme, emisfero cerebellare sinistro	1 (14%)
IV ventricolo	2 (29%)
Volume tumorale pre-operatorio <sup>a</sup> (cm <sup>3</sup> )	
Mediano	32
Range	7 – 34
Trattamento (n/%)	
Chirurgia isolata	5 (71%)
Chirurgia + CT + RT	2 (29%)
Estensione della resezione chirurgica <sup>a</sup>	
Radicale	7 (100%)
Sede del cavo chirurgico (n/%)	
Regione vermiana:	
- Superiore/media/inferiore	4 (57%)
- Superiore	1 (14%)
- Media	1 (14%)
- Inferiore	1 (14%)
Con coinvolgimento:	
- Regione cerebellare paramediana postero/inferiore dx	4 (57%)
- Emisfero cerebellare sinistro	1 (14%)
Idrocefalo (n/%)	
No	1 (14%)
Non trattato	4 (57%)
Trattato con derivazione ventricolo-peritoneale	2 (29%)
Sindrome del mutismo cerebellare (n/%)	3 (43%)
- MB	2 (29%)
- AP	1 (14%)
Distanza fine trattamento - test neuropsicologici (mesi)	
Mediana	26.0
IQR	8.0 – 52.0
Età alla valutazione neuropsicologica (anni)	
Mediana	7.3
IQR	4.4 – 15.7
Distanza RM-valutazione neuropsicologica (mesi)	
Mediana	5.0
IQR	0.0 – 8.5

**Tabella 4.** Caratteristiche cliniche dei 7 pazienti arruolati nello studio. IQR, range interquartile; RM, risonanza magnetica; CT, chemioterapia; RT, radioterapia; <sup>a</sup>calcolato su sequenze RM 3D T1W assiali post-contrasto. MB medulloblastoma, AP astrocitoma pilocitico.

## Caratteristiche neuropsicologiche

### WISC-IV

Nella nostra casistica 6 su 7 bambini arruolati hanno completato la scala WISC-IV. Il QIT medio è risultato di 84, (DS 10), con range 67-93 (tabella 5). Il punteggio inferiore è stato osservato in un bambino con MB. I punteggi relativi ai 4 indici derivati dal QIT sono stati esclusi dall'analisi.

### NEPSY-II

Tutti i bambini sono stati testati con la scala NEPSY-II e i punteggi scalari sono stati corretti per età (M = 10, DS = 3) in accordo con i punteggi della banca dati relativi a bambini di età cronologica corrispondente. I punteggi scalari ottenuti ai test della scala NEPSY-II, le medie, le relative DS e la percentuale di pazienti con performance deficitaria per singolo *task* ( $\leq 5$  punti scalari, quindi  $\leq 1.5$  DS sotto l'atteso) sono rappresentati in tabella 5.

Nel dominio relativo all'attenzione e alle funzioni esecutive le *performance* inferiori sono state osservate nei *task* legati alla flessibilità cognitiva, alla produttività verbale (fluenza grafica) e al controllo inibitorio (inibizione A e B). In tali prove almeno il 50% dei pazienti ha ottenuto un punteggio inferiore all'atteso. Nell'attenzione visiva due bambini su 7 (28%) hanno presentato una performance deficitaria.

Nel dominio memoria e apprendimento i bambini hanno mostrato deficit sia nell'ambito della memoria immediata che a lungo termine. Rispettivamente il 50% e il 57% del gruppo ha infatti presentato un punteggio scalare inferiore o uguale a 5 nei *task* di ripetizione di frasi e memoria narrativa. Inoltre, 3 su 7 pazienti hanno presentato una memoria di disegno immediata deficitaria. La memoria di volti e di nomi è risultata pressoché conservata.

Relativamente alle funzioni sensori-motorie la precisione visuo-motoria è risultata fortemente ridotta nel 50% dei soggetti con un punteggio medio del gruppo di 4.50 (DS=3.56). Il 33% dei bambini ha presentato una performance nelle sequenze motorie-manuali sotto l'atteso con valore medio di gruppo 6 (DS 1.41).

Il 28% dei bambini ha presentato inoltre punteggi inferiori all'atteso sia nella teoria della mente-*task* verbale relativo al dominio della percezione sociale che nel *task* costruzione di blocchi relativo all'ambito delle funzioni visuo-spaziali.

I 2 bambini con MB e pregressa diagnosi post-chirurgica di SMC hanno avuto, rispetto ai bambini con AP, una prestazione peggiore nei *task* relativi alla memoria di disegno, *tapping* delle dita, imitazione posizione delle mani, precisione visuo-motoria e nella costruzione di blocchi (2/2, 100%).

**Tabella 5 (pagina seguente).** Punteggi scalari del quoziente intellettivo totale (QIT, calcolato attraverso la “*Wechsler Intelligence Scale for Children IV-edition*”) e dei test della scala NEPSY-II, relative medie (M), deviazioni standard (DS) e percentuali di pazienti con performance deficitaria per singolo *task* ( $\leq 5$  punti scalari, quindi  $\leq 1.5$  DS sotto l'atteso). \*Prove in cui almeno 3 su un minimo di 6 bambini testati hanno presentato una performance deficitaria. AP astrocitoma pilocitico, MB medulloblastoma.

Domini e task inclusi	AP				MB			Media gruppo	DS gruppo	% gruppo $\leq 1.5$ DS	%AP $\leq 1.5$ DS	%MB $\leq 1.5$ DS
	<b>Abilità intellettive</b>											
QIT	92	84	72		93	67	83	84.0	10.0	28% (2/7)	25%	50%
<b>Attenzione e funzioni esecutive</b>												
Attenzione visiva	13	1	12	13	3	9	6	8.14	4.91	28 (2/7)	40%	0
Fluenza grafica	12	5			7	5	5	6.80	3.03	60% (3/5)	33%	100%
Attenzione uditiva	11	1	9		10	7	10	8.00	3.69	17% (1/6)	14%	0
Inibizione A*	8	1	4		11	1	1	4.33	4.27	67% (4/6)	50%	100%
Inibizione B*	9	1	10		9	1	1	5.17	4.58	50% (3/6)	33%	100%
<b>Memoria e apprendimento</b>												
Memoria volti	12	9	9		11	4	8	8.83	2.79	17% (1/6)	0	50%
Memoria volti rit.	11	6	9		10	8	7	8.50	1.87	0%		
Memoria dis. Imm*	13	1	8	14	9	5	3	7.57	4.89	43% (3/7)	20%	100%
Memoria disegno rit.	15	1	8		11	6	1	7.00	5.55	33% (2/6)	25%	50%
Memoria nomi	12	3	6		10	7	14	8.67	4.08	17% (1/6)	20%	0
Memoria nomi rit.	11	1	8		13	7	10	8.33	4.18	17% (1/6)	20%	0
Memoria narr. tot*	5	4	7	3	15	1	8	6.14	4.56	57% (4/7)	60%	50%
Ripetizione di frasi*	15	4	4		6	5	9	7.17	4.26	50% (3/6)	50%	50%
<b>Funzioni sensori-motorie</b>												
Tapping delle dita	14	8	12		7	4	1	7.67	4.84	33% (2/6)	0	100%
Imitaz. posiz. mani	9	12	8	11	8	1	1	7.14	4.45	28% (2/7)	0	100%
Prec. visuo-motoria*	9		2	7	7	1	1	4.50	3.56	50% (3/6)	25%	100%
Seq. motorie-manuali	8	7	5	6	4	6		6.00	1.41	33% (2/6)	40%	0
<b>Percezione sociale</b>												
Riconoscim. affettivo	13	2	10	6	8	6	8	7.57	3.46	14% (1/7)	20%	0
Teoria mente (verbale)	10	4	7	6	4	7	10	6.86	2.48	28% (2/7)	40%	0
Teoria della mente non verbale	11	13	9	11	11	15	7	11.00	2.58	0%		
<b>Elaborazione visuo-spaziale</b>												
Copia di disegni	9	8	5	12	9	6	2	7.29	3.25	28% (2/7)	20%	50%
Costruzione blocchi	6	7	7	10	10	2	1	6.14	3.53	28% (2/7)	0	100%
Trova la strada	9	12	6		9	3	8	7.83	3.06	17% (1/6)	0	50%
Frecce	10	11	11		12	1	8	8.83	4.07	17% (1/6)	0	50%

## **BVL 4-12**

### Analisi degli skill microlinguistici (fonologici, lessicali, grammaticali, sintassi, tratti prosodici)

Considerando un *cut-off* di 1.5 DS il 60% dei bambini ha presentato un deficit nella ripetizione di frasi, che esplora il *buffer* episodico della memoria di lavoro. Tale risultato è in linea con quanto emerso nell' analogo *task* della NEPSY-II. Il 40% dei bambini ha inoltre avuto una prestazione almeno 1.5 volte sotto l'atteso nelle prove riguardanti gli *skill* lessicali (fluenza semantica) e di comprensione sintattica. I bambini con MB sono risultati più frequentemente deficitari negli *skill* microlinguistici ed in particolare per quanto riguarda la ripetizione di frasi e la comprensione sintattica. Relativamente alla capacità di costruire frasi grammaticamente corrette (*task* di completamento frasi) non sono stati evidenziati deficit (tabella 6).

### Analisi degli skill macrolinguistici (skill narrativi)

Nel nostro gruppo il 67% dei soggetti ha presentato una fluenza narrativa, misurata attraverso la riproduzione della "*Nest Story*", almeno 1.5 DS sotto l'atteso e il 50% ha prodotto un numero eccessivo di frasi incomplete. In entrambe le prove i pazienti con MB hanno presentato *performance* deficitaria. I *task* produzione di parole, lunghezza media delle frasi, % di errori fonologici e % di paragrammatismi sono risultati patologici nel 33% della casistica (tabella 6).

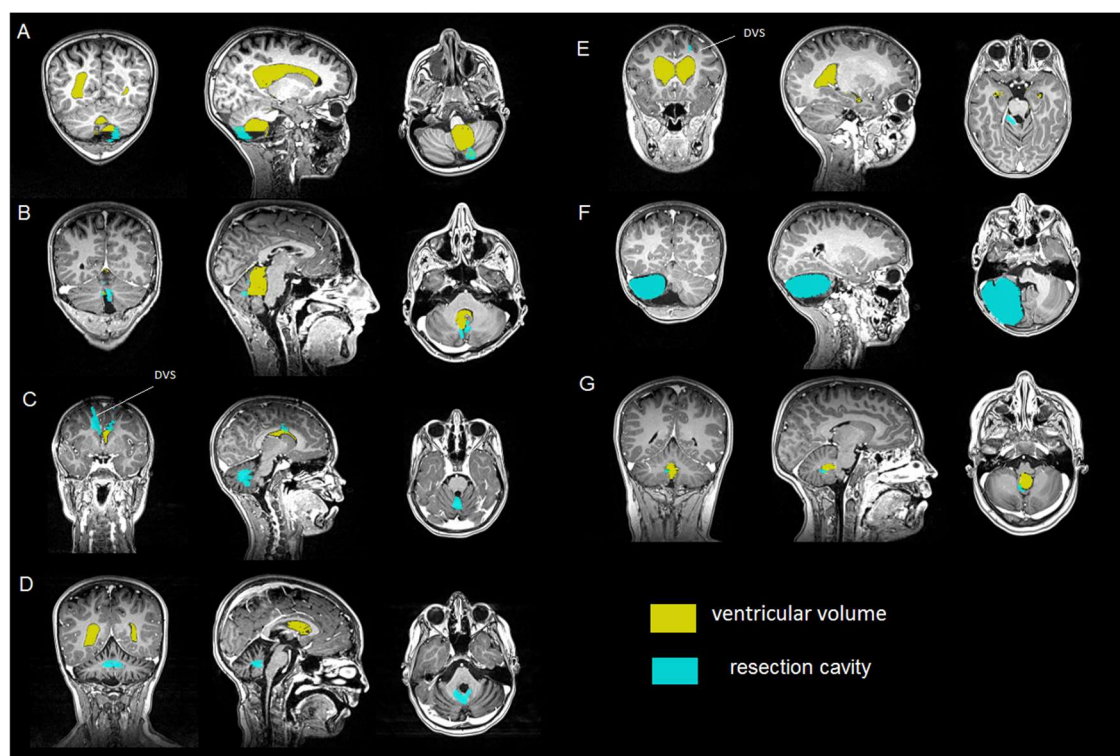
<b>Domini e task inclusi</b>	<b>AP</b>			<b>MB</b>			<b>%(n°) gruppo</b>	<b>%AP</b>	<b>%MB</b>
							<b>≤1.5 DS</b>	<b>≤1.5 DS</b>	<b>≤1.5 DS</b>
<b>Skill microlinguistici</b>									
Denominazione	0	0		1	-1.5	-1	20% (1/5)	0	50%
Fluenza semantica	0	0		-2	-1.5	-1	40% (2/5)	20%	50%
Completamento di frasi	0	0		1	0	0	0% (0/5)		
Comprensione lessicale	-1	0		-1	-2	-1	20% (1/5)	0	50%
Comprensione sintattica	0	0		0	-1.5	-1.5	40% (2/5)	0	100%
Comprens. espress. idiomatiche	0	0		0	-2	0	20% (1/5)	0	50%
Comprens. prosodia linguistica	2	0		1	0	-2	20% (1/5)	0	50%
Comprens. prosodia emotiva	0	-1		0	-1.5	-1	20% (1/5)	0	50%
Ripetizione di non parole	0	0		-1	-1	-2	20% (1/5)	0	50%
Ripetizione di frasi	1	-1		-2	-2	-2	60% (3/5)	33%	100%
<b>Skill macrolinguistici</b>									
Produzione di parole	-1	0	-2	1	-2	1	33% (2/6)	25%	50%
Fluenza narrativa*	0	1.5	-2	-1.5	-2	-1.5	67% (4/6)	50%	100%
Lunghezza media delle frasi	0	0	-1.5	2	-2	1	33% (2/6)	20%	50%
% errori fonologici	0	0	-2	0	-2	0	33% (2/6)	20%	50%
% Parafasie	0	0	0	0	0	0	0% (0/6)		
% Paragrammatismi	0	0	-2	1	-2	0	33% (2/6)	20%	50%
% Frasi completate*	2	0	-1.5	0	-1.5	-1.5	50% (3/6)	25%	100%

**Tabella 6.** Scala BVL 4-12. Punteggi espressi in deviazioni standard (DS) rispetto all'atteso (0), percentuale e numero di soggetti con *performance* almeno  $\leq 1.5$  DS sotto l'atteso. \*Prove in cui almeno 3 su un minimo di 6 bambini testati hanno presentato una *performance* deficitaria. AP astrocitoma pilocitico, MB medulloblastoma.

## Studio volumetrico

### Rappresentazione dei VOI

Le ricostruzioni dei VOI del cavo chirurgico cerebellare (azzurro) e dei volumi ventricolari (giallo) di ogni paziente, elaborate con MRICron su immagini T1-W, sono rappresentate in figura 13. Per i pazienti C ed E, portatori di DVP, è stato inoltre elaborato il decorso e il volume del *device* (azzurro).



**Figura 13.** Elaborazione delle immagini RM T1-*weighted* dei casi arruolati con MRICron (A-G). La ricostruzione del volume cavitario della lesione è colorata in azzurro e il volume ventricolare in giallo. Per i pazienti portatori (C ed E) è segnalata in azzurro la derivazione ventricolo-peritoneale.

## **Sovrapposizione dei VOI per le funzioni deficitarie**

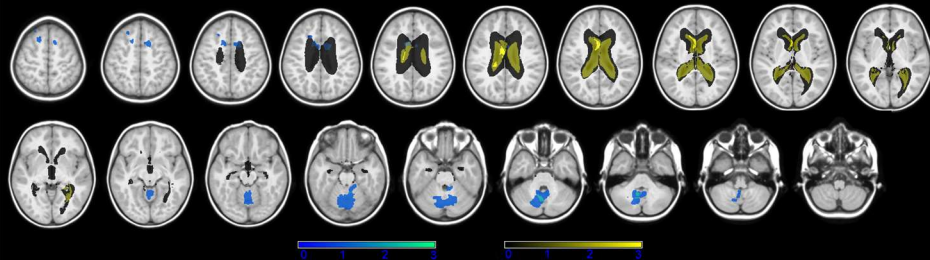
Le mappe di sovrapposizione dei VOI relative alle cavità chirurgiche, ai volumi ventricolari e alle DVP sono state elaborate per sei compiti della batteria NEPSY-II (inibizione A, inibizione B, memoria di disegno immediata, memoria narrativa totale, precisione visuo-motoria e ripetizione di frasi) e per due compiti della BVL 4-12 (fluenza narrativa e % di completamento frasi nella “*Nest Story*”). Tali test rappresentavano gli unici test delle tre batterie multimodali effettuati da minimo sei soggetti di cui almeno tre avevano avuto una *performance* inferiore all’atteso ( $\leq 1.5$  DS), tabella 5.

Per le funzioni inibizione A e B, memoria di disegno immediata, precisione visuo-motoria, ripetizione di frasi e percentuale di frasi completate i VOI hanno mostrato maggiore sovrapposizione a livello della regione vermiana sinistra e del ventricolo laterale omolaterale dilatato. Nei soggetti con *performance* patologica per la fluenza narrativa la regione di maggiore *overlap* ha coinciso con l’ingrandimento del ventricolo laterale sinistro. Per la memoria narrativa le aree di maggiore sovrapposizione erano invece rappresentate dalla dilatazione del quarto ventricolo e del ventricolo laterale sinistro (vedi figura 14, tabella 7).

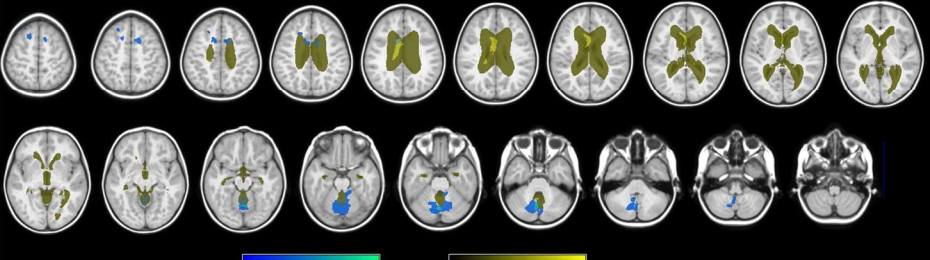
**Figura 14 (pagina seguente).** Mappe di sovrapposizione dei volumi di interesse dei bambini con performance deficitaria in 8 task selezionati. La scala colore indica il grado di sovrapposizione dei volumi a livello cerebellare (gradazioni di blu) e a livello ventricolare (gradazioni di giallo). Nel *template* l’emisfero sinistro corrisponde al lato sinistro dell’immagine.



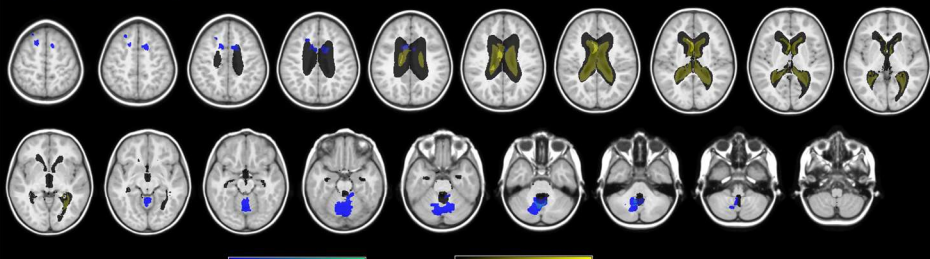
A. Sentences completion



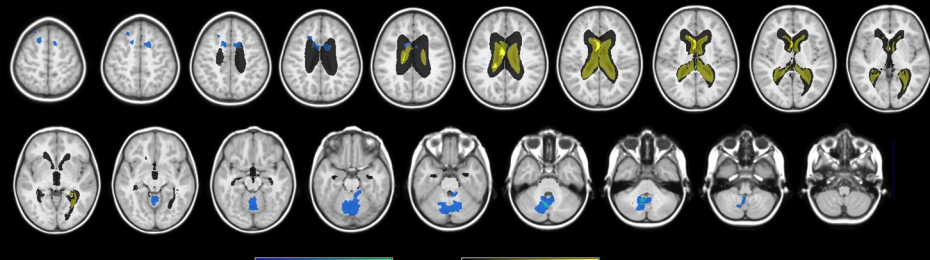
B. Sentences repetition



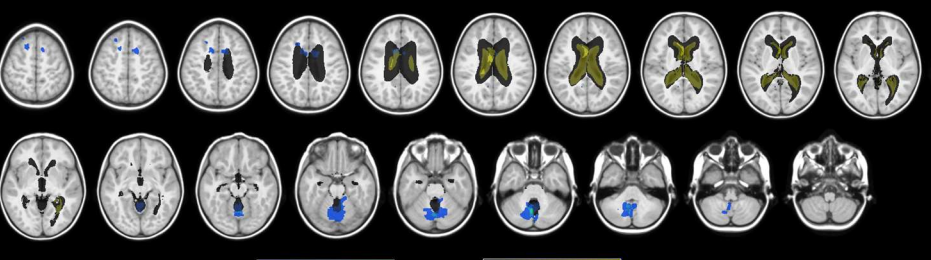
C. Narrative fluency



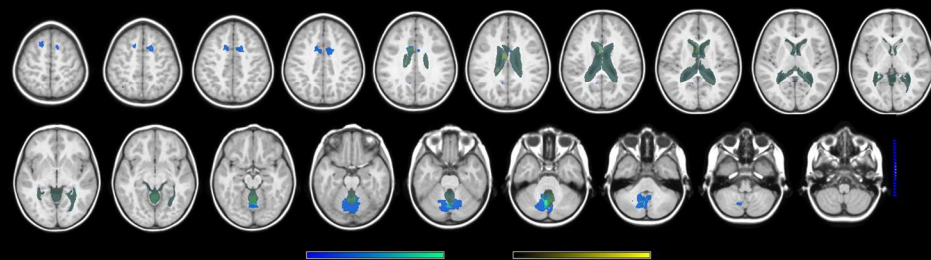
D. Visuo-motor precision



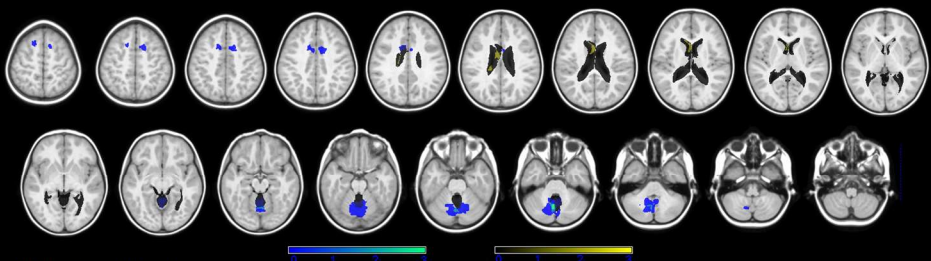
E. Inhibition A time



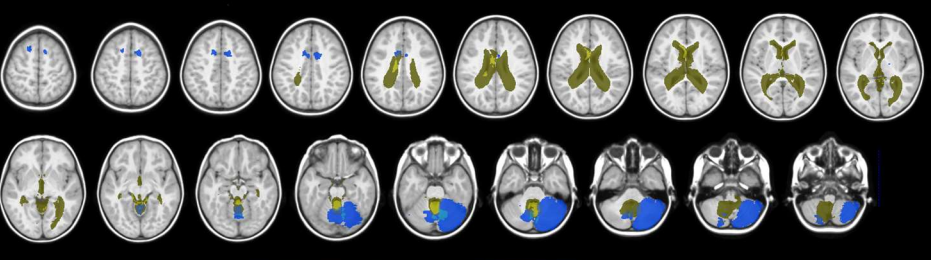
F. Inhibition B time



G. Memory for design immediate



H. Narrative Memory

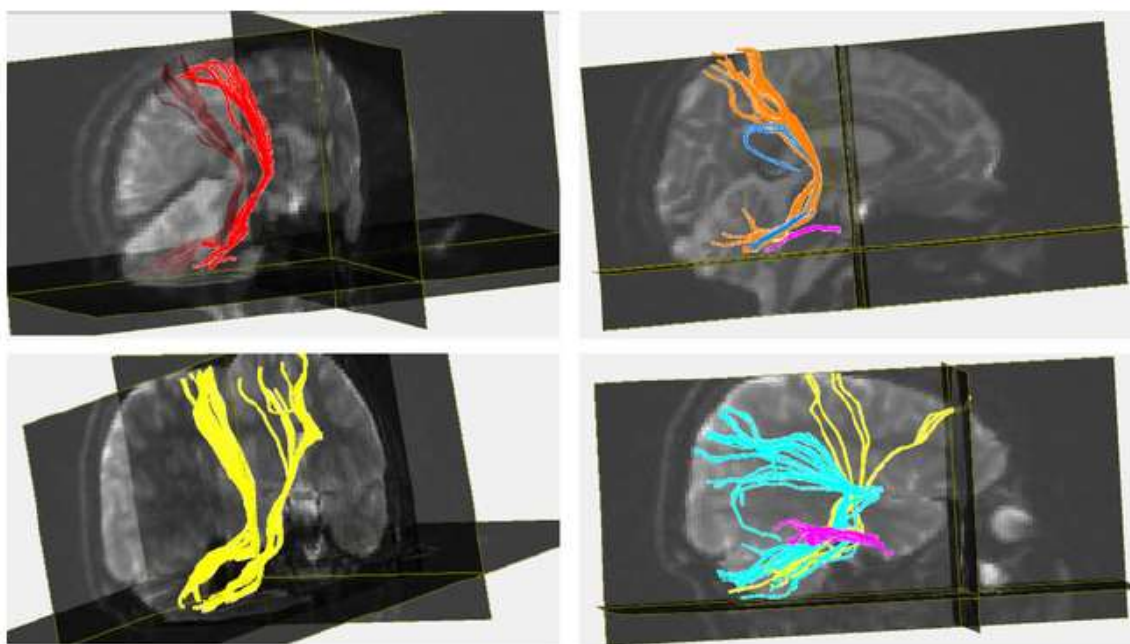


Scala Neuropsicologica	VOI			n. casi	VOI			n. casi	VOI			n. casi
	Verme/ paraverme				Ventricoli laterali				IV ventricolo			
	x	y	z		x	y	z		x	y	z	
<b>NEPSY-II</b>												
Inibizione A	4	-77	59	3/4	5	-11	-16	3/4				
Inibizione B	3	-77	57	3/3	5	-16	-13	2/3				
Memoria disegno immediata	3	-79	59	3/3	4	-19	-12	2/3				
Memoria narrativa	19	-53	-83	2/4	5	-13	-17	2/3	5	-66	-52	2/3
Precisione visuo-motoria	3	-76	-57	2/3	4	-19	-12	3/3				
Ripetizione di frasi	4	-80	59	2/3	2	-15	-9	2/3				
<b>BVL 4-12</b>												
Fluenza narrativa	3	-77	57	2/4	4	-17	-13	3/4				
% frasi completate	2	-76	58	2/3	4	-21	-11	3/3				

**Tabella 7.** Coordinate e numero dei casi con sovrapposizione dei volumi di interesse (VOI) a livello cerebellare e ventricolare

## Trattografia

La trattografia è stata eseguita sulle neuroimmagini di tutti i pazienti arruolati con la ricostruzione dei fasci cerebellari afferenti ed efferenti (figura 15). I fasci di fibre dei 5 bambini 7 con esito cerebellare lateralizzato sono stati confrontati con i fasci di fibre controlaterali alla lesione cerebellare (tabella 8). Il volume del fascio FPC è risultato ridotto rispetto al volume del controlaterale con una tendenza alla significatività ( $2.3 \pm 0.7 \text{ cm}^3$  vs  $8.4 \pm 4 \text{ cm}^3$ ,  $p = 0.06$ ).



**Figura 15.** Ricostruzione dei fasci cerebellari con il software DTI studio in bambini con tumore della fossa cranica posteriore.

	<b>Emisfero non danneggiato N=5</b>	<b>Emisfero danneggiato N=5</b>	<b><i>p</i></b>
SC Volume (media±DS) cm <sup>3</sup>	2.9±1.7	2.4±0.79	0.44
DRTC Volume (media±DS) cm <sup>3</sup>	7.7±3.93	10.6±5.52	0.19
FPC Volume (media±DS) cm <sup>3</sup>	8.4±4.0	2.3±1.81	0.06
PPC Volume (media±DS) cm <sup>3</sup>	7.6±2.9	6.9±3.2	0.194
OPC Volume (media±DS) cm <sup>3</sup>	6.70±3.74	6.0±1.63	0.62
TPC Volume (media±DS) cm <sup>3</sup>	1.9±2.71	1.3±1.4	0.44

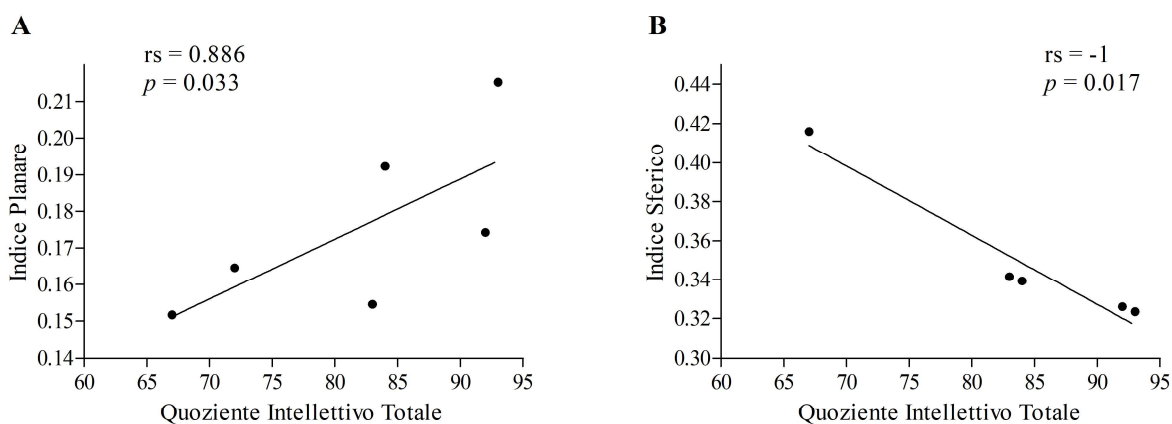
**Tabella 8.** Volume dei fasci cerebellari nei pazienti trattati per PFT con lesione lateralizzata. SC spino-cerebellare, DRTC dento-rubro-talamo-corticale, FPC fronto-ponto-cerebellare, PPC parieto-ponto-cerebellare, OPC occipito-ponto-cerebellare, TPC temporo-ponto-cerebellare. Significatività statistica per  $p \leq 0.05$ .

## Correlazione tra la *performance* neuropsicologica e i fasci di fibre

### Fasci e abilità cognitive (WISC-IV)

La *performance* neurocognitiva è risultata significativamente associata ad alcuni tratti cerebellari nell'ambito di specifiche funzioni. I punteggi del QIT sono risultati positivamente correlati all'IP del tratto PPC destro ( $r_s = 0.886$ ,  $p = 0.033$ ) e negativamente associati all'IS dello stesso fascio ( $r_s = -1$ ,  $p = 0.017$ ), figura 16.

### FASCIO PARIETO-PONTO-CEREBELLARE DESTRO

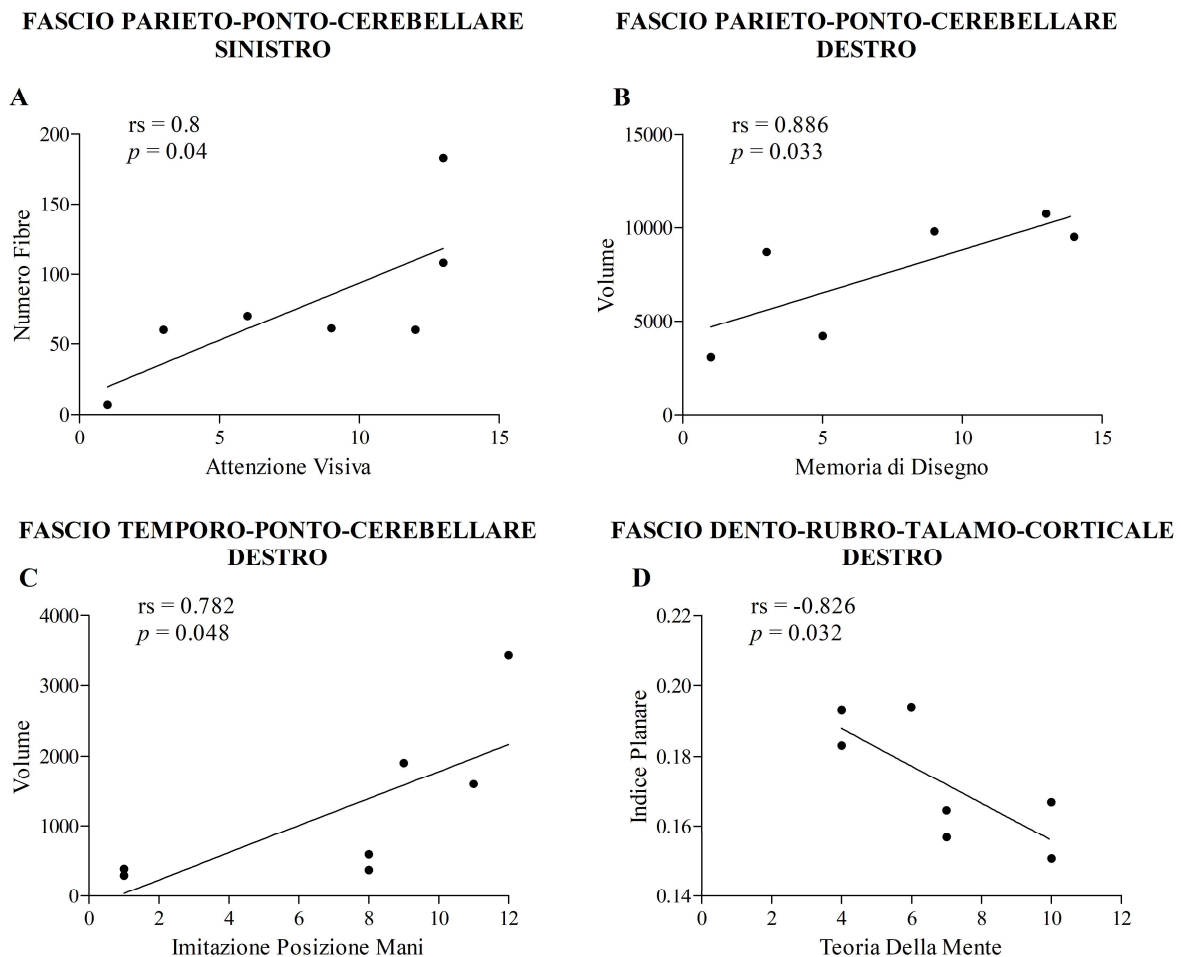


**Figura 16.** Correlazioni tra i punteggi del quoziente intellettivo totale (QIT), l'indice planare (A) e sferico (B) del tratto parieto-ponto-cerebellare destro.

### Fasci e funzioni neuro-psicologiche (NEPSY-II)

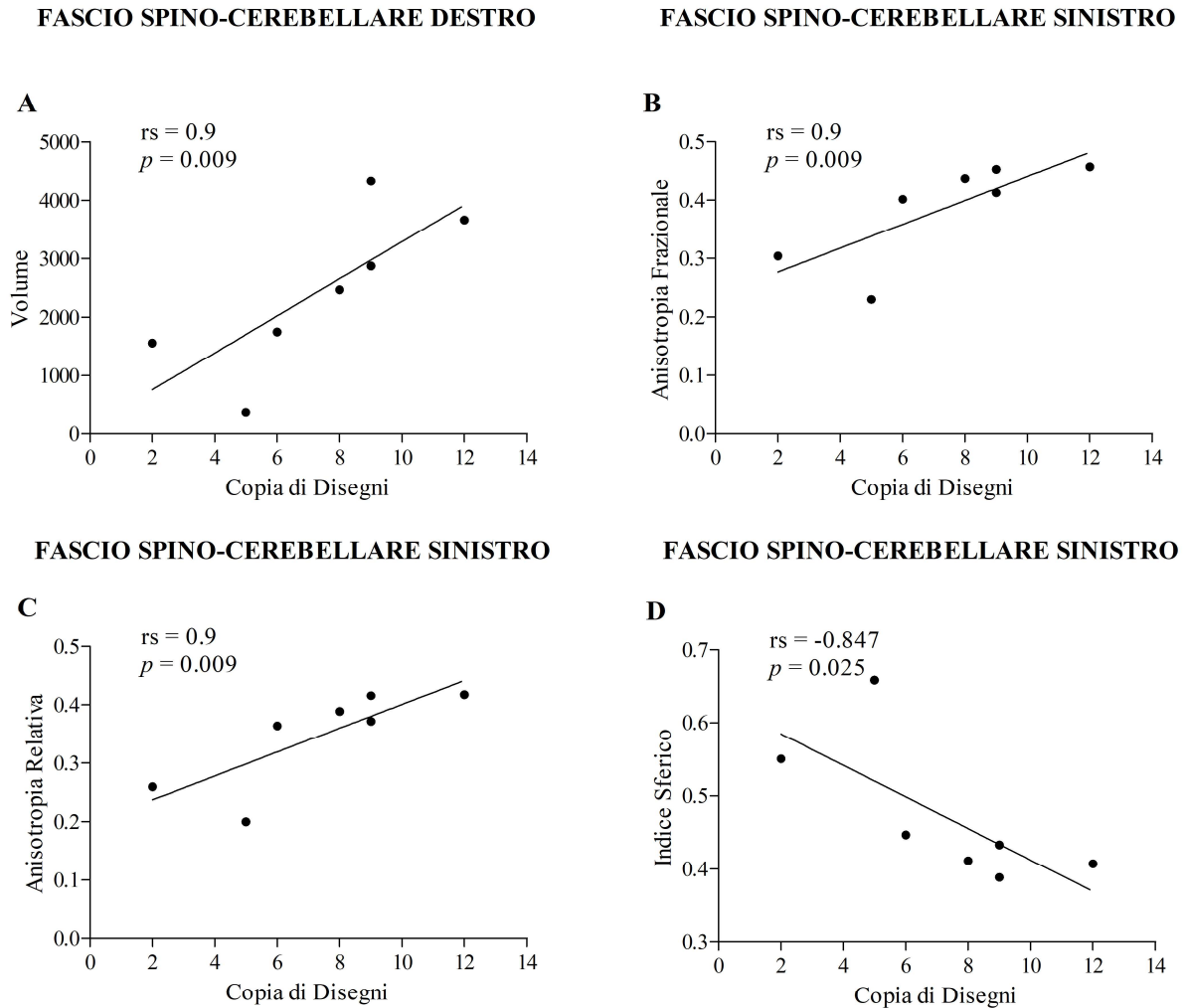
L'attenzione visiva è risultata correlata positivamente al fascio PPC di sinistra (numero di fibre,  $r_s = 0.8$ ,  $p = 0.04$ ), mentre la memoria disegno al destro (volume,  $r_s = 0.886$ ,  $p = 0.033$ ), figure 17-A, B. Analogamente è stata trovata un'associazione significativa tra l'imitazione della posizione delle mani

e il volume del tratto TPC destro ( $r_s = 0.782$ ,  $p = 0.048$ ), figura 17-C. La teoria della mente è risultata inversamente correlata all'IP del fascio DRTC destro ( $r_s = -0.826$ ,  $p = 0.032$ ), figura 17-D.



**Figura 17.** A) Correlazione tra i punteggi di attenzione visiva e il numero di fibre del fascio parieto-ponto-cerebellare sinistro. B) Correlazione tra la memoria di disegno e il volume del fascio parieto-ponto-cerebellare destro. C) Correlazione tra l'imitazione della posizione della mano e il volume del tratto temporo-ponto-cerebellare destro. D) Correlazione tra la teoria della mente e l'indice planare del tratto dento-rubro-talamo-corticale destro.

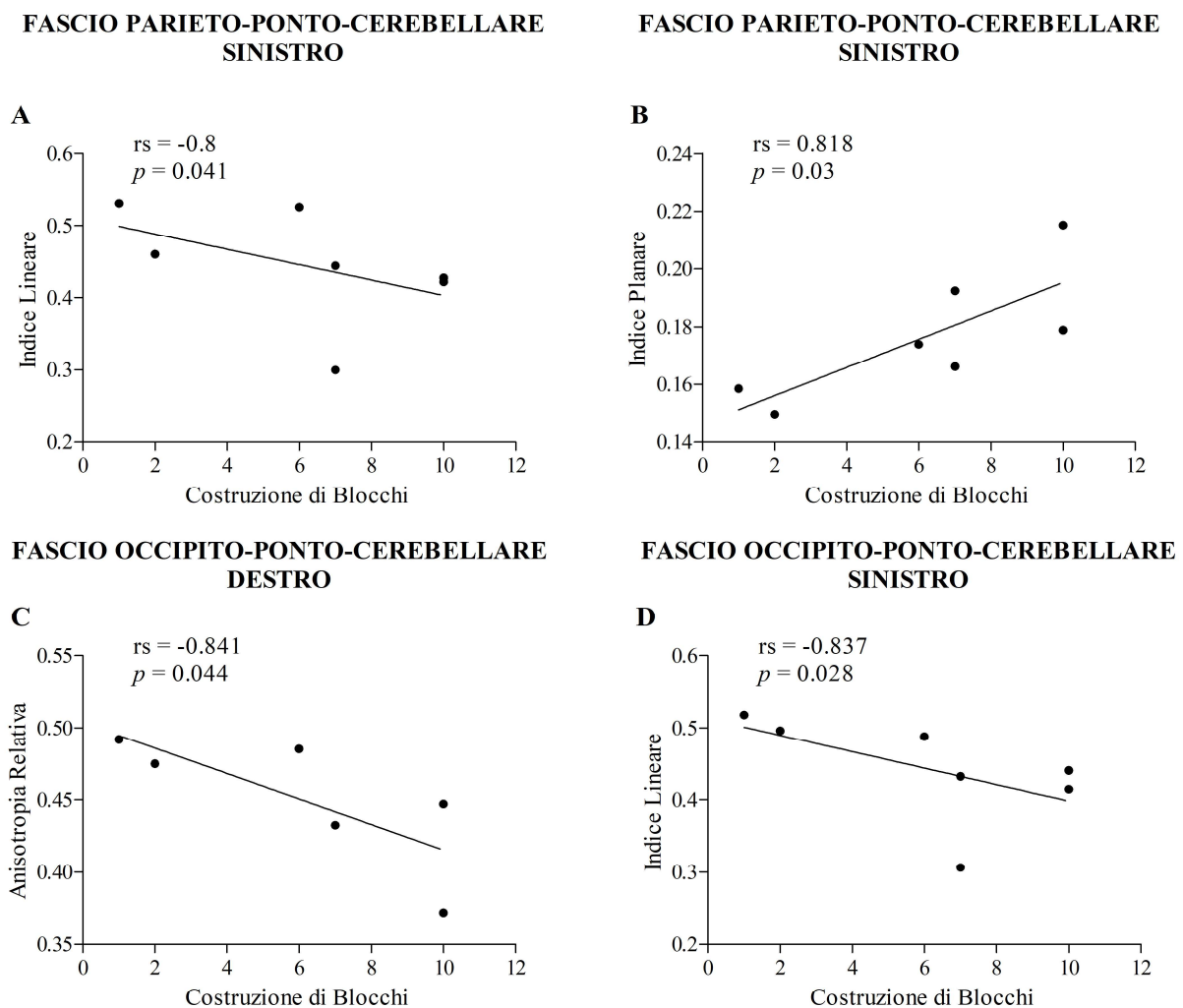
Una forte associazione è stata trovata tra il compito copia di disegni e i tratti SC. In particolare, tale prova è risultata positivamente correlata alla AF ( $r_s = 0.9$ ,  $p = 0.009$ ), alla AR  $r_s = 0.9$ ,  $p = 0.009$ ) e negativamente associato all'IS ( $r_s = -0.847$ ,  $p = 0.025$ ) del fascio SC sinistro, figura 18-B, C, D.



**Figura 18.** A) Correlazione tra il compito copia di disegno e il volume del tratto spino-cerebellare destro. Correlazione tra il compito copia di disegno e B) anisotropia frazionale, C) anisotropia relativa, D) indice sferico del tratto SC sinistro.

Il compito di costruzione di blocchi è risultato negativamente associato all'IL dei tratti PPC ( $r_s = -0.8$ ,  $p = 0.041$ ) e OPC ( $r_s = -0.837$ ,  $p = 0.028$ ) di sinistra, (figura 18-A, D) e alla AR del fascio OPC di destra ( $r_s = -0.841$ ,  $p = 0.044$ ), figura 19-C. È stata invece riscontrata una correlazione positiva con l'IP del fascio PPC sinistro ( $r_s = 0.818$ ,  $p = 0.03$ ), figura 19-B.

I risultati completi sono mostrati nella tabella 9.



**Figura 19.** Correlazione tra il compito costruzione di blocchi e A) indice lineare e B) indice planare del fascio parieto-ponto-cerebellare sinistro. C) Correlazione tra il compito costruzione di blocchi e la anisotropia relativa del tratto occipito-ponto-cerebellare di destra. D) correlazione tra il compito costruzione di blocchi e l'indice lineare del tratto occipito-ponto-cerebellare di sinistra.

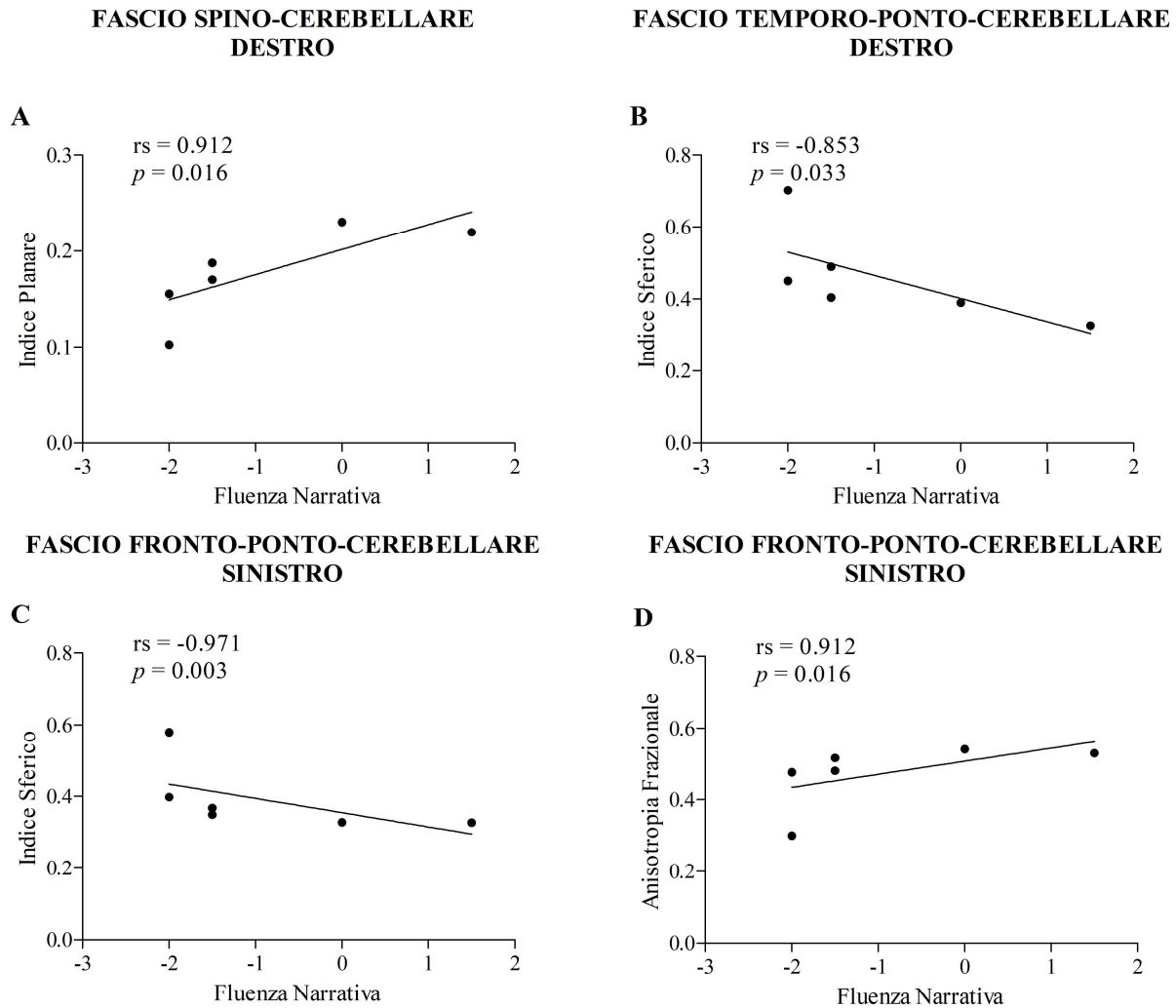
Test WISC-IV/NEPSY-II	Tratto	Parametro DTI	rs	p
QIT	PPC destro	IS	-1	0.017
		IP	0.886	0.033
Attenzione visiva	TPC sinistro	n° di fibre	0.8	0.04
Memoria di disegno immediata	PPC destro	Volume	0.886	0.033
Imitazione posizione della mano	TPC destro	Volume	0.782	0.048
Teoria della mente: compiti verbali	DRTC destro	IP	- 0.826	0.032
Copia di disegni	SC destro	Volume	0.9	0.009
	SC sinistro	AF	0.9	0.009
		AR	0.9	0.009
		IS	- 0.847	0.025
Costruzione di blocchi	PPC sinistro	IL	- 0.8	0.041
		IP	0.818	0.03
	OPC destro	AR	- 0.841	0.044
	OPC sinistro	IL	- 0.837	0.028

**Tabella 9.** Correlazioni tra il quoziente intellettivo totale (QIT), gli *score* neuropsicologici, e le caratteristiche specifiche del tratto di fibre. SC spino-cerebellare, DRTC dento-rubro-talamo-corticale, FPC fronto-ponto-cerebellare, PPC parieto-ponto-cerebellare, OPC occipito-ponto-cerebellare, TPC temporo-ponto-cerebellare, DTI *diffusion tensor imaging*, AF anisotropia frazionale, AR anisotropia relativa, IL indice lineare, IS indice sferico, IP indice planare.

#### Fasci e linguaggio (BVL 4-12)

Relativamente al linguaggio spontaneo è stata individuata una associazione significativa tra la fluenza narrativa e il fascio FPC sinistro (AF,  $rs = 0.912$ ,  $p = 0.016$ ; IS,  $rs = - 0.971$ ,  $p = 0.003$ ), il fascio SC destro (IP,  $rs = 0.912$ ,  $p = 0.016$ ) e il fascio TPC sinistro (IS,  $rs = - 0.853$ ,  $p = 0.033$ ), figura 20.



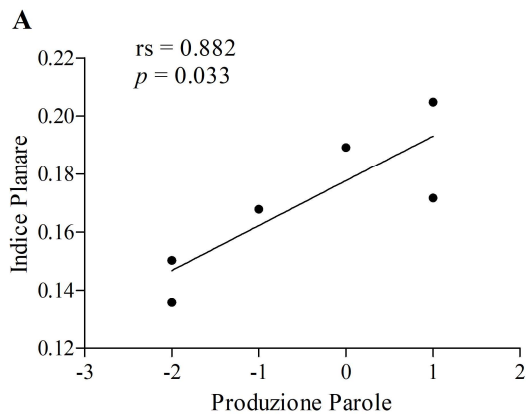


**Figura 20.** Correlazione tra il compito fluenza narrativa e A) indice planare del fascio spino-cerebellare destro B) indice sferico del fascio temporo-ponto-cerebellare destro, C) indice sferico e D) anisotropia frazionale del fascio fronto-ponto-cerebellare sinistro.

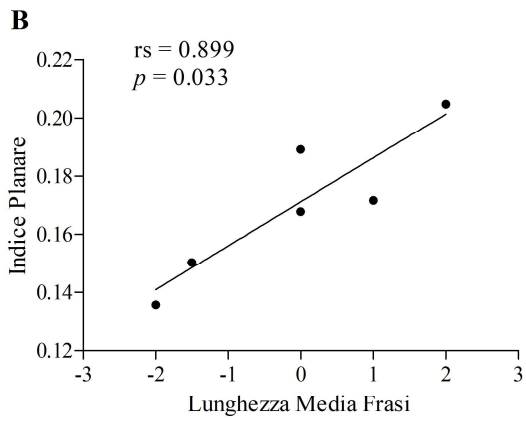
Il fascio FPC sinistro è risultato inoltre positivamente associato alla produzione di parole (IP,  $rs = 0.882$ ,  $p = 0.033$ ), alla lunghezza media delle frasi (IP,  $rs = 0.899$ ,  $p = 0.033$ ) e alla percentuale di paragrammatismi ( $rs = 0.926$ ,  $p = 0.016$ ), figura 21.

Il volume e il numero di fibre dei fasci analizzati non sono risultati significativamente associati alle prestazioni analizzate. I risultati sono riassunti nella tabella 10.

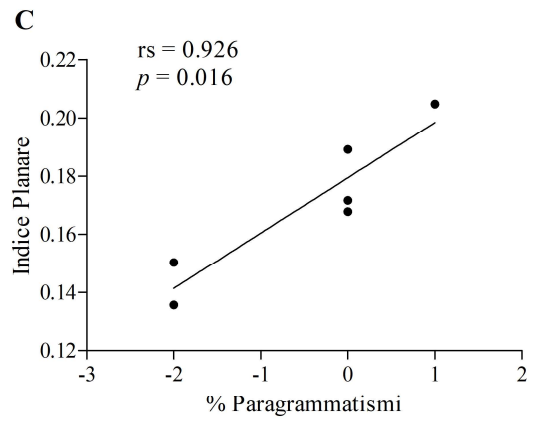
**FASCIO FRONTO-PONTO-CEREBELLARE  
SINISTRO**



**FASCIO FRONTO-PONTO-CEREBELLARE  
SINISTRO**



**FASCIO FRONTO-PONTO-CEREBELLARE  
SINISTRO**



**Figura 21.** Correlazione tra il fascio fronto-ponto-cerebellare sinistro e indice planare della A) produzione di parole, B) lunghezza media delle frasi, C) percentuale di paragrammatismi

Test BVL 4-12	Tratto	Parametro DTI	rs	p
Produzione di parole	FPC sinistro	IP	0.882	0.033
	OPC sinistro	IP	0.882	0.033
Fluenza narrativa	SC destro	IP	0.912	0.016
	TPC destro	IS	-0.853	0.033
	FPC sinistro	IS AF	-0.971 0.912	0.003 0.016
Lunghezza media delle frasi	FPC sinistro	IP	0.899	0.033
% Paragrammatismi	FPC sinistro	IP	0.926	0.016
	OPC sinistro	IP	0.926	0.016

**Tabella 10.** Correlazioni tra gli *score* del linguaggio e le caratteristiche specifiche del tratto di fibra. FPC fronto-ponto-cerebellare, OPC occipito-ponto-cerebellare, TPC temporo-ponto-cerebellare, SC spino-cerebellare, DTI *diffusion tensor imaging*, AF anisotropia frazionale, IS indice sferico, IP indice planare.

## Discussione

Questo progetto pilota ha l'obiettivo di valutare ad ampio raggio le sequele neuropsicologiche in un gruppo di bambini trattato per PFT e di individuare possibili correlazioni tra la performance cognitiva e il danno macro e microscopico strutturale cerebrale. Le immagini di RM encefalo sono state analizzate attraverso specifici *software* per determinare l'effetto della massima sovrapposizione degli esiti lesionali cerebellari e dell'idrocefalo in bambini con disfunzioni neurocognitive specifiche. La ricostruzione trattografica dei fasci cerebellari ci ha permesso inoltre di studiare la possibile associazione tra l'integrità della sostanza bianca cerebrale e la performance cognitiva nei bambini con PFT dopo il trattamento, offrendo una panoramica completa delle implicazioni neuropsicologiche associate.

### **Pattern neuropsicologico**

Nella nostra casistica abbiamo studiato le abilità intellettive, la *performance* neuropsicologica e linguistica usando tre batterie multidimensionali e rispettivamente la WISC-IV, la NEPSY-II e la BVL 4-12. L'analisi della *performance* di gruppo ha evidenziato un profilo caratterizzato da deficit selettivi risparmiando invece processi neuropsicologici di domini differenti.

Relativamente alle abilità intellettive il QIT medio del gruppo è risultato di 82, con un punteggio francamente patologico in un bambino con MB (67, <2 DS rispetto all'atteso) e ai limiti inferiori in un bambino con diagnosi di AP (72, <1.5 DS rispetto all'atteso).

Storicamente, il QIT ha rappresentato un punto di riferimento rispetto al quale misurare i cambiamenti dello sviluppo cognitivo. Studi longitudinali su bambini trattati per PFT hanno evidenziato un progressivo declino del QIT persistente anche a distanza di anni dal trattamento[78,184].

L'entità del declino è più spiccata in bambini con QIT di partenza maggiori, età inferiore alla diagnosi e necessità di trattamento radioterapico[185,186].

Il peggioramento della prestazione sembra essere inoltre legato ad una più lenta acquisizione di nuove conoscenze piuttosto che ad una perdita delle informazioni precedentemente acquisite[123]. Il deterioramento di funzioni cognitive specifiche come la velocità di elaborazione, l'attenzione e la memoria di lavoro, fondamentali per apprendere in modo efficiente e mantenere le informazioni, contribuisce al declino intellettuale complessivo[78,124].

Per quanto riguarda le funzioni esecutive il nostro gruppo ha mostrato deficit del controllo inibitorio, della flessibilità cognitiva e della produttività comportamentale misurate come “inibizione A e B” e “fluenza grafica”. Diversamente i bambini hanno mostrato una capacità di attenzione visiva e uditiva selettiva e sostenuta pressochè preservata.

Le funzioni esecutive sono un insieme di funzioni distinte ma interconnesse necessarie per finalizzare un comportamento appropriato. Queste includono pianificazione (formulazione, valutazione e selezione di una sequenza di rappresentazione delle informazioni e delle azioni necessarie per raggiungere l'obiettivo desiderato), memoria di lavoro, inibizione di risposte automatiche (cioè risposte con rinforzo immediato disponibile o precedentemente associato), flessibilità mentale, decisione, giudizio, ragionamento astratto, risoluzione dei problemi[187,188].

La struttura fondamentale deputata al controllo delle funzioni esecutive, cognitivo-comportamentali e alla regolazione emotiva è la corteccia frontale a sua volta interconnessa con la corteccia associativa polimodale e con strutture subcorticali. Il ruolo del cervelletto nel controllo delle funzioni esecutive è secondario ad una connettività reciproca da cui deriva l'analogia di deficit osservati nei pazienti con lesioni frontali, cerebellari e delle loro proiezioni. Il cervelletto riceve infatti afferenze, attraverso i nuclei pontini, dalla corteccia prefrontale mediale e dorsolaterale, parietale posteriore, temporale superiore, paraippocampale posteriore e dalla corteccia cingolata[117]. Reciprocamente, le proiezioni cerebello-talamo-corticali crociate proiettano verso le stesse aree corticali[110].

I deficit delle funzioni esecutive osservati nei pazienti con lesioni cerebellari sono quindi anatomicamente giustificati da un sistema chiuso a doppio *feedback*.

Il deficit delle funzioni esecutive identificato nella nostra casistica è in linea con quanto emerge in letteratura. Diversi studi ad oggi hanno documentato un declino delle funzioni esecutive in bambini trattati per PFT[117–119,189]. Nei pazienti con MB, sottoposti a trattamento adiuvante, sono stati osservati deficit più significativi nella gran parte di queste aree con performance in peggioramento nel tempo[118,128,187]. In particolare, Maddrey e co. hanno indagato il funzionamento esecutivo a 10 anni di distanza dalla conclusione della RT in pazienti sopravvissuti a MB in età pediatrica. Tra il 79 e l'85% dei pazienti ha mostrato deficit nei test di pianificazione e di *set-shifting* cognitivo con effetti più pronunciati sui casi esorditi ad età inferiore[116]. Tali dati confermano il ruolo del cervelletto nella mediazione di compiti inizialmente complessi per i quali le risposte corrette vengono apprese nel tempo (tipicamente per tentativi ed errori) diventando via via automatiche[190].

L'entità del danno delle connessioni cerebro-cerebellari nei pazienti sopravvissuti a PFT diventa quindi elemento fondamentale nella modulazione dei processi esecutivi oltre che nell'attenzione, nell'elaborazione visivo-spaziale, nella memoria e nell'apprendimento[119].

La maggior parte dei nostri pazienti ha ottenuto i risultati peggiori nei domini della memoria mostrando deficit sia nella memoria immediata che a lungo termine. Ciò è coerente con la letteratura esistente sulle capacità neurocognitive nei sopravvissuti a tumore infantile[112,126,191]. La memoria, il processo attraverso il quale le informazioni in entrata vengono ricevute, memorizzate e recuperate, è essenziale per il funzionamento quotidiano[116]. La memoria a lungo termine in particolare richiede una modalità di codifica complessa, spesso in combinazione con altri domini neurocognitivi tra cui attenzione, funzionamento esecutivo, linguaggio ed elaborazione visuo-spaziale spesso anch'essi compromessi nei bambini sopravvissuti a tumore[192]. I deficit neuropsicologici osservati nella nostra coorte sembrano quindi rappresentare il risultato di una difficoltà cognitiva ad ampio spettro piuttosto che di un danno contestualizzato di un solo dominio.

Le abilità visuo-spaziali, che si riferiscono alla capacità di percepire visivamente il proprio ambiente (percezione visiva) e di riprodurre con precisione forme o disegni (costruzione visiva), sono importanti nel funzionamento quotidiano in compiti differenti come la lettura di mappe e la capacità di orientarsi in un luogo sconosciuto[116]. Nella nostra casistica disturbi visuo-spaziali dell'apprendimento sono risultati evidenti in alcuni bambini ma in modo meno importante rispetto ai deficit di memoria verbale. Per quanto riguarda la percezione sociale invece il riconoscimento dei volti e l'apprendimento associativo dei nomi e dei volti sono rimasti preservati.

Nel dominio sensori-motorio i bambini hanno mostrato una prassia intatta e buona capacità di pianificazione motoria a scapito però di maggiori deficit nella precisione visuo-motoria a sua volta più evidente nei pazienti con MB. Una perdita delle competenze motorie e motorie fini è stata ampiamente documentata nei bambini trattati per PFT con performance peggiori nei bambini con gliomi ad altro grado sottoposti a trattamento adiuvante[90,118,186]. Nei bambini con MB le competenze manuali fini e la destrezza manuale sono infatti frequentemente compromesse e significativamente associate non solo all'atassia e ai deficit oculo-motori ma anche al deterioramento della capacità intellettuale e delle funzioni cognitive[187,193]. Tali aspetti vanno quindi considerati nella riabilitazione neuro-psico-motoria di questi bambini in quanto potrebbero condizionare gli aspetti ricreativi, sociali e professionali nel breve e lungo termine.

La valutazione delle competenze linguistiche nella nostra casistica ha mostrato una maggiore compromissione delle capacità narrative (aspetti macrolinguistici) rispetto alle competenze microlinguistiche specifiche. I pazienti sono stati meno fluenti nel discorso e hanno prodotto frasi più incomplete del previsto, mentre hanno espresso migliori capacità nei compiti relativi all'accesso lessicale e alla codifica fonologica, morfosintattica e prosodica del linguaggio.

La fluenza verbale è una caratteristica multidimensionale del parlato: la parola normale infatti risulta scorrevole, priva di discontinuità, con prosodia regolare per metrica ed intonazione, a velocità sufficientemente rapida e senza eccessivo sforzo fisico e mentale[194]. La fluenza verbale, risultato della fluenza fonemica e semantica, richiede la generazione di parole basate su categorie specifiche

(fonologiche o semantiche appunto) e l'attivazione del funzionamento esecutivo del linguaggio per stabilire la ricerca strategica di informazioni, il recupero delle stesse nella memoria a lungo termine, il loro mantenimento nella memoria di lavoro e l'autoregolazione volta ad elaborare una performance efficiente[117]. Diversi studi di *neuroimaging* funzionale hanno evidenziato l'attivazione cerebellare in *task* di fluenza verbale[195,196] sottolineando in ruolo del cervelletto nella produzione del linguaggio. Deficit nella fluenza verbale sono stati inoltre individuati in pazienti con danno cerebellare non neoplastico[197,198]. Nella casistica di Aarsen e co. il 30% dei pazienti trattati per PFT ha presentato problemi linguistici tra cui ridotta fluenza verbale, difficoltà nel trovare le parole, problemi semantico-pragmatici e agrafia fonologica[119]. Maddrey e co. hanno osservato una fluenza verbale patologica nel 58% dei pazienti con diagnosi di MB in *follow-up*[116]. Un importante declino nella fluenza verbale, funzioni esecutive e integrazione delle funzioni visuo-motorie ha caratterizzato una coorte di pazienti con MB o ependimoma irradiata per PFT[90]. Alcuni autori hanno suggerito che specifiche sequele a lungo termine potrebbero derivare dall'interruzione della fisiologica maturazione postnatale di determinati *pathway* cerebellari indotta dalla lesione neoplastica[189,199]. Le predominanti difficoltà nel linguaggio espressivo a distanza osservate nei nostri pazienti potrebbero quindi essere spiegate da meccanismi combinati di danno.

I risultati preliminari della nostra casistica sono quindi coerenti con quanto riportato in letteratura relativamente al declino delle funzioni esecutive, della memoria e dell'apprendimento, del linguaggio narrativo e delle abilità sensori-motorie osservato nei pazienti sopravvissuti a PFT[118,200–202].

Il riscontro di tali disordini neuropsicologici anche nei bambini sopravvissuti ad AP cerebellare trattati con sola chirurgia [117,119,126] e la loro possibile persistenza in età adulta[112,203] indicano la necessità di uno stretto *follow-up* neurocognitivo anche in questo gruppo di pazienti volto a contenere l'effetto della malattia sulla qualità di vita del bambino.

Nella nostra coorte, i bambini con MB e una precedente diagnosi di SMC hanno mostrato punteggi peggiori nella memoria, nelle funzioni esecutive, nelle capacità sensori-motorie, nell'elaborazione visuo-spaziale, nella comprensione sintattica e nella ripetizione di frasi oltre che nelle capacità



narrative. Il declino del funzionamento neurocognitivo è ben documentato nei bambini trattati per MB, poiché i protocolli di trattamento per questi pazienti non si basano solo sulla chirurgia, ma sono caratterizzati da regimi di RT e CT che impattano notevolmente sul neurosviluppo[191].

Nella casistica di Càmara e co. i pazienti con SMC hanno mostrato una diminuzione del funzionamento motorio, delle capacità non verbali, dell'attenzione e delle funzioni esecutive. Inoltre i processi linguistici espressivi e la memoria verbale erano più compromessi tra questi pazienti che nei pazienti con PFT senza SMC[113]. La SMC è infatti ampiamente riconosciuta come fattore di rischio in questa popolazione[75,142] in quanto associata a maggiore compromissione neurocognitiva e scarso recupero nel tempo dell'attenzione, delle capacità di relazione spaziale e della memoria di lavoro[127]. Il declino dei punteggi *standard* riflette inoltre l'acquisizione di abilità a un ritmo più lento rispetto al campione normativo della popolazione di riferimento[186,204].

### **Associazione della performance neurocognitiva con la volumetria cerebrale**

Analogamente a quanto da noi osservato studi precedenti hanno indagato l'*outcome* neurocognitivo in bambini affetti da PFT [75,112] suggerendo che il danno cerebellare può causare un declino dell'intelligenza e specifiche sequele neuropsicologiche tra cui deficit delle funzioni esecutive, della memoria, della cognizione spaziale, del linguaggio così come cambiamenti della personalità[134,205].

Diverse fonti di danno neurale possono essere alla base di queste conseguenze, compresa la presenza del tumore e il conseguente idrocefalo, l'intervento chirurgico o il trattamento chemio e radioterapico ma il ruolo dei singoli fattori non è stato ancora completamente chiarito[206].

Per meglio comprendere le basi fisiopatologiche della performance neuropsicologica dei bambini sopravvissuti a PFT abbiamo indagato, attraverso RM convenzionale e studio volumetrico con software MRIcron, il grado di danno macroscopico cerebrale. Il volume mediano preoperatorio delle

lesioni cerebellari è risultato di 32 cm<sup>3</sup>. Nessun paziente ha presentato captazione di mezzo di contrasto a livello cerebellare alla RM postoperatoria eseguita al *follow-up*, elemento suggestivo di una completa exeresi tumorale. Partendo dai punteggi ottenuti dai bambini nelle batterie neuropsicologiche abbiamo calcolato il grado di massima di sovrapposizioni dei VOI cerebrali dei pazienti patologici per singolo test (*performance*  $\leq 5$  punteggi scalari o  $\leq 1.5$  DS sotto la media) e le abbiamo localizzate nella FCP e a livello ventricolare. L'elaborazione delle immagini di RM ha evidenziato per il controllo esecutivo (inibizione A e B), la memoria a breve termine (di disegno immediata e ripetizione di frasi), la coordinazione visuo-motoria e il completamento di frasi un maggiore grado di sovrapposizione nell'area vermiana e paravermiana evidenziando nei pazienti deficitari un maggiore danno anatomico nelle strutture cerebellari della linea mediana.

Nei bambini con malformazioni cerebellari, indipendentemente da qualsiasi trattamento, la riduzione del volume del verme valutata in RM è stata associata a problemi di sviluppo globale e di comportamento, intelligenza, linguaggio espressivo e abilità motorie [207].

Il grado di compromissione delle funzioni neuropsicologiche è stato inoltre recentemente correlato alla gravità dei danni alle strutture cerebellari mediane nei pazienti con PFT sottolineando il ruolo della regione vermiana nello sviluppo delle funzioni cognitive superiori. Horska e co. hanno osservato, in una coorte di bambini trattati per MB e leucemia, un'associazione tra riduzione del volume vermiano, minore velocità fine-motoria e deficit delle capacità visuo-spaziali ad un *follow-up* eseguito a distanza di 6 mesi [208]. In uno studio di 61 bambini trattati per PFT inoltre, la velocità motoria fine è stata significativamente correlata all'entità del danno a carico del verme inferiore e dei nuclei dentati[141]. Il coinvolgimento del verme in un altro gruppo di bambini sopravvissuti a PFT ha evidenziato un declino nelle funzioni esecutive più accentuato nel gruppo dei MB rispetto agli AP[117], analogamente a quanto riscontrato nella nostra casistica.

Nella nostra coorte 3 bambini su 7, di cui 2 con diagnosi di MB della linea mediana, hanno presentato una SMC post-chirurgica. La SMC si caratterizza per riduzione/assenza transitoria del linguaggio, disartria, labilità emotiva, cambiamenti di personalità/comportamento e difficoltà linguistiche[65].

La lesione del verme cerebellare costituisce un fattore di rischio predominante nello sviluppo di SMC. In una revisione di 134 casi con mutismo cerebellare Gonzales e co. hanno osservato che 85 istotipi tumorali identificati erano MB, che il 94% delle lesioni neoplastiche coinvolgeva l'area vermiana e che la resezione tumorale radicale contribuiva ad un danno potenziale alle strutture anatomiche cerebellari adiacenti slatentizzando i sintomi. In particolare il danno chirurgico del tratto dento-rubro-talamico, la retrazione e la manipolazione del tessuto cerebellare sembra contribuire ad un danno ischemico transitorio e al mutismo ad esso associato [209].

Yuan e co. hanno osservato come bambini con idrocefalo pre o postchirurgico presentavano in DTI *pattern* patologici regione specifici con compromissione delle capacità motorie[210]. Uno studio prospettico ha documentato come bambini con idrocefalo congenito avessero performance migliori a 12 mesi dall'intervento chirurgico di derivazione nel caso in cui i parametri DTI tra i quali AF, diffusività media, diffusività radiale e assiale nel corpo calloso si fossero mantenute più vicine a valori normali al *follow-up* eseguito a 3 mesi[141,211].

Con l'analisi volumetrica abbiamo individuato un elevato grado di sovrapposizione delle performance patologiche nei ventricoli laterali dilatati e, per la memoria narrativa, nel quarto ventricolo. Tali elementi suggeriscono come l'idrocefalo rappresenti ragionevolmente un'ulteriore causa di disturbi neuropsicologici specifici.

L'86% del nostro campione ha presentato diversi gradi di idrocefalo che hanno richiesto il posizionamento di una DVP in due casi. L'idrocefalo, che induce danni ai tessuti cerebrali da stress meccanico e riduzione del flusso sanguigno cerebrale a causa dell'aumentata pressione endocranica e della minore disponibilità di neurotrasmettitori, può danneggiare gli assoni e la mielina e potenzialmente indurre apoptosi neuronale[83,84]. L'idrocefalo si verifica nel 70-90% dei pazienti con PFT all'esordio[212] e può rappresentare un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di sequele neurocognitive a lungo termine.

La memoria narrativa è un *sottotest* della NEPSY-II progettato per valutare la memoria verbale organizzata. La memoria di disegno immediata rappresenta invece un *task* volto a valutare la memoria

spaziale per uno specifico materiale visivo [165]. Il deficit di tali funzioni è risultato strettamente connesso alla ventricolomegalia concomitante. Ad oggi la presenza di idrocefalo è risultata associata a deficit dello sviluppo della memoria a breve e lungo termine nei bambini con QIT normale indipendentemente dall'eziologia sottostante[213,214]. Scott e co. hanno osservato come lo sviluppo precoce di idrocefalo correlasse con un modello di *performance* suggestivo per un deficit di codifica e di recupero in compiti verbali e non verbali, suggestivo di un disturbo pervasivo dei processi di memoria[215].

Analogamente a quanto da noi osservato, diversi studi hanno sottolineato come l'idrocefalo e il posizionamento di derivazioni cerebrali siano potenziali responsabili di danno neuropsicologico a carico di memoria di lavoro verbale, capacità motorie, funzioni esecutive nei soggetti sopravvissuti a tumore cerebrale, inclusi i bambini con glioma di basso grado [86,87,113,216,217]. Ronning e co. in particolare hanno descritto una associazione significativa tra il declino cognitivo e la presenza di derivazione in bambini con AP anche se non è stato possibile chiarire l'effetto dei singoli fattori di rischio sulla *performance* ottenuta[218].

La presenza di idrocefalo nel tempo può portare ad uno sviluppo atipico delle funzioni cognitive nel cervello immaturo. Il danno alla sostanza bianca cerebrale secondario alla ventricolomegalia e all'ipertensione intracranica è quindi un ulteriore fattore di rischio aggiuntivo per deficit neurocognitivo nei sopravvissuti a PFT e dovrebbe essere considerato nella gestione a lungo termine di questi pazienti.

### **Associazione della *performance* neurocognitiva con la trattografia**

La vulnerabilità della sostanza bianca cerebrale ha un ruolo sempre maggiore nella definizione delle basi fisiopatologiche del danno cognitivo nei pazienti sopravvissuti a PFT. In particolare la morte di cellule neuronali, oligodendrociti, cellule endoteliali e il conseguente danno microvascolare

costituiscono alcuni degli effetti negativi del trattamento ed in particolare dell'irradiazione craniospinale[219].

Diverse tecniche di RM sono sensibili ai cambiamenti cerebrali microstrutturali e tra queste la DTI, attraverso la AF, riconosce le variazioni dell'integrità assonale della sostanza bianca. La AF indica infatti il grado di allineamento all'interno dei tratti di fibra ed è caratterizzata da valori relativamente bassi in aree con una ridotta organizzazione dei tessuti[206,220]. Pertanto, le differenze osservate negli indici DTI riflettono con buona probabilità i cambiamenti patologici ma non sono specifici di alcun tipo di patologia.

In questo progetto abbiamo quindi cercato di quantificare il danno della sostanza bianca nei bambini trattati per PFT attraverso la trattografia e di definire l'associazione con i deficit cognitivi riscontrati. Per quanto riguarda le abilità intellettive, valutate con la scala WISC-IV, punteggi di QIT più elevati sono risultati correlati al tratto PPC destro che ha mostrato IP più alti e IS più bassi. Gli IP, IL e gli IS forniscono informazioni complementari alla FA, in quanto esprimono il tipo di anisotropia (o la forma del tensore di diffusione)[221]. L'IP è generalmente più elevato nelle aree di incrocio delle fibre. Al contrario, un IS basso è indicativo di diffusione isotropica (cioè uguale in tutte le direzioni) che rappresenta una misura indiretta del numero di fibre dispersive quindi la scarsa integrità del tratto. Law e co. hanno analizzato le vie cerebello-talamo-cerebrali nei bambini trattati per PFT dimostrando che la struttura assonale di queste connessioni, espressa come AF, era significativamente compromessa nei pazienti che avevano ricevuto trattamenti multipli[95]. Analogamente King e co. hanno osservato in una coorte di pazienti sopravvissuta a tumore cerebrale in età pediatrica come l'*outcome* neurocognitivo a distanza, in termini di abilità intellettive, fosse significativamente correlato all'integrità della sostanza bianca[222]. Il processo di mielinizzazione della sostanza bianca continua infatti approssimativamente fino ai 20 anni di età e la presenza di una condizione neurologica come un tumore cerebrale nell'infanzia può interrompere o ritardare la maturazione delle connessioni cerebrali[223] con effetti cognitivi negativi persistenti in età adulta.

E 'importante sottolineare che il punteggio del QIT deriva dall'integrazione di diverse funzioni. Pertanto, poiché altre prestazioni dei nostri pazienti tra cui attenzione visiva, memoria immediata ed elaborazione visuo-spaziale sono risultate correlate al fascio PPC possiamo ipotizzare un ruolo di questo tratto nelle funzioni cognitive superiori.

L'attenzione visiva è infatti risultata positivamente correlata al numero di fibre del tratto PPC sinistro. L'ipotesi attuale è che ci siano due principali sistemi percettivi visivi: il circuito parietale-occipitale, che fornisce informazioni sulla posizione dell'oggetto e quello occipitale-temporale che lo caratterizza[224,225]. Oltre alla percezione visiva, tale compito specifico richiede un'attenzione selettiva per riconoscere l'obiettivo e differenziarlo dai distrattori[165]. Questa è una funzione complessa attivata da una rete cortico-subcorticale che include la corteccia parietale e diverse connessioni parietali-frontali[226].

La memoria immediata di disegno consente di valutare la memoria spaziale utilizzata per acquisire nuove informazioni visive. A livello microstrutturale le prestazioni dei nostri pazienti sono risultate correlate al volume del tratto PPC destro. Quest'evidenza potrebbe essere spiegata dal ruolo dell'area post-rolandica parietale nel ricevere e integrare input somatosensoriali per riconoscere e ricordare forme, strutture e dimensioni[227]. In particolare, la regione posterolaterale destra è stata recentemente riconosciuta come l'area responsabile della creazione delle relazioni visuo-spaziali[152].

Il compito di imitazione della posizione delle mani, ovvero la misurazione delle abilità prassiche del dominio sensori-motorio, è risultato correlato al volume del tratto TPC destro. La capacità di eseguire azioni familiari a comando può essere utile per identificare i pazienti affetti da aprassia ideomotoria: in genere, questi soggetti iniziano volontariamente l'azione richiesta, ma non sono quindi in grado di eseguire correttamente il movimento. I risultati di numerosi studi hanno dimostrato che può essere implicata un'ampia rete che copre centri frontali, parietali, temporali e occipitali[228,229]. Il riscontro di un danno volumetrico post-chirurgico lesionale maggiore a livello paravermiano e ventricolare laterale nei soggetti deficitari per la precisione visuo-motoria, *task* strettamente connesso alla prova

di imitazione della posizione delle mani, ci danno informazioni aggiuntive sull'effetto combinato che la ridotta integrità della sostanza bianca, il danno cerebellare mediano e l'idrocefalo ad esso associato possono esercitare sulle funzioni sensori-motorie.

L'integrità dei fasci SC è risultata correlata ad un compito specifico della scala NEPSY-II, la copia di disegno. Più alto è il valore delle metriche AF e AR e più basso è l'IS, più conservata è la mielinizzazione del tratto[221]. La copia di disegno è un'attività grafomotoria che richiede capacità motorie, coordinazione occhio-mano e integrazione manuale visiva[165]. Questa associazione è supportata da studi precedenti che dimostrano come le capacità motorie necessarie per svolgere questo compito possano essere gravemente danneggiate nei pazienti che sviluppano atassia spino-cerebellare e tendano a correlarsi con il volume della connessione afferente cerebellare[162,230].

Il sottotest di costruzione blocchi è risultato significativamente associato ai tratti PPC di sinistra e ad entrambi i fasci OPC. Questa è una prova a tempo ed è progettata per valutare la capacità visuo-spaziale e visuo-motoria di riprodurre costruzioni tridimensionali da modelli o da disegni bidimensionali[165]. Costruire una figura complessa composta da vari sotto-componenti richiede diversi processi spaziali fondamentali, tra cui l'analisi mentale della forma del bersaglio e dei suoi componenti costitutivi e l'elaborazione di come queste parti debbano essere posizionate (grazie all'attivazione del controllo esecutivo) per formare l'oggetto *target*[231]. E' stato osservato come i compiti visuo-spaziali complessi siano associati all'attivazione bilaterale della corteccia parietale[232] e questo sembra essere confermato in particolare nei pazienti adulti[233]. È possibile che nella nostra casistica la correlazione tra il fascio PPC sinistro e la performance visuo-spaziale sia legata ad un *feedback* positivo sulla corteccia parietale legata alla conservazione e all'elevato crossing del fascio anatomico. La correlazione inversa con l'IL suggerisce invece che ulteriori fattori possano aver giocato un ruolo fondamentale nello sviluppo di questo deficit tra cui l'idrocefalo concomitante. E' stato osservato che l'idrocefalo è causa di una bassa AF specialmente a livello del ginocchio del corpo calloso e del braccio posteriore della capsula interna (BPCI) a causa della compressione cerebrale[234]. Considerato che il fascio PPC attraversa i due terzi posteriori del PLIC per poi

discendere e crossare a livello pontino[235], il danno alla sostanza bianca secondario all'idrocefalo potrebbe contribuire negativamente alla *performance* visuo-spaziale dei pazienti trattati per PFT. Infatti, associazioni significative tra la gravità dell'idrocefalo preoperatorio e le abilità visivo-spaziali sono state trovate anche nei bambini sottoposti a sola chirurgia cerebellare[119].

È stata trovata un'associazione negativa tra l'IP del tratto DRTC destro e il compito della teoria della mente che rappresenta la capacità di comprendere gli stati mentali degli altri[165]. Per interagire con successo nel contesto sociale i soggetti devono prevedere gli stati emotivi e i tratti della personalità altrui al fine di prevederne il comportamento e bilanciare le relazioni. Tale funzione sembra essere strettamente controllata dal cervelletto posteriore[236]. Poiché l'IP esprime la diffusione anisotropica dell'acqua su un dato piano, potremmo interpretare il suo valore come misura della diffusione delle molecole d'acqua su quel piano. Pertanto, più è alto meno tubulare quindi mielinizzata potrebbe essere la fibra. Diversi studi hanno riportato una compromissione delle prestazioni in compiti di teoria della mente in pazienti con danno cerebellare[237,238]. Questa scoperta è sostenuta dal fatto che il tratto DRTC, dopo aver decussato e raggiunto il nucleo ventrolaterale controlaterale del talamo, termina nella corteccia prefrontale[239]. Tale connessione lo rende parte attiva nell'integrazione di informazioni elaborate da diverse regioni corticali, incluso il sistema limbico, quindi nella regolazione del comportamento emotivo e sociale[134].

Per la memoria narrativa e per il controllo inibitorio non abbiamo individuato correlazione significativa con specifici fasci anatomici.

La fluenza verbale, cioè la rapidità con cui si accede il linguaggio[199], è risultata positivamente correlata alla AF del fascio FPC sinistro e negativamente associata all'IS del fascio TPC destro. Ciò suggerisce come l'integrità di questi fasci, determinata da elevati AF e IP e basso IS potrebbe contribuire al funzionamento del linguaggio espressivo. Analogamente abbiamo riscontrato una stretta correlazione tra la produzione di parole, la lunghezza media delle frasi e la % di paragrammatismi e il fascio FPC sinistro.



Tali dati sono in linea con quanto riportato in letteratura. Studi di *resting state* hanno fornito prove suggestive su come il cervelletto riceva proiezioni dalle cortecce prefrontale, parietale posteriori e temporale superiori notoriamente coinvolte nella funzione del linguaggio[240].

Schlosser e co. hanno osservato l'attivazione costante della corteccia prefrontale sinistra e nel lobo posteriore destro del cervelletto in corso di un compito di fluenza verbale[195]. Scott e co. hanno mostrato, in uno studio longitudinale su bambini con tumore cerebellare, un'associazione tra bambini destrimani che avevano maggiori danni all'emisfero cerebellare destro e deficit nelle capacità verbali[241]. Tali elementi fanno deporre per una connettività cortico-ponto-cerebellare rilevante per il linguaggio, dove l'emisfero corticale sinistro proietta verso il cervelletto destro. Nella nostra casistica la presenza di una lateralizzazione destra dell'esito post-chirurgico potrebbe quindi aver contribuito al deficit del linguaggio osservato.

## Conclusione

Questo progetto ci ha permesso di indagare in modo esteso la *performance* neuropsicologica dei bambini sopravvissuti a PFT e di studiare con metodi di *neuroimaging* avanzati il danno anatomico associato.

Nel bambino il cervelletto possiede una fragilità intrinseca, dovuta alla sua lunga neurogenesi, che può influenzare un'ampia gamma di sequele psicologiche sia come conseguenza immediata di un insulto sia per arresto della fisiologica maturazione di specifiche funzioni.

L'esecuzione di una testistica neuropsicologica e linguistica estesa nei bambini richiede tempi protratti e flessibilità nella somministrazione delle batterie. Tuttavia, tali batterie consentono di avere un disegno preciso del modello di sviluppo delle diverse abilità cognitive in età pediatrica mettendo in evidenza i punti di forza rispetto alle aree di funzionamento deficitarie. I nostri dati preliminari suggeriscono che, nei bambini sopravvissuti a PFT, le funzioni esecutive, la memoria verbale a breve e a lungo termine, le capacità narrative e la precisione visuo-motoria rappresentano funzioni a maggior rischio per lo sviluppo neurocognitivo. Al contrario, il dominio visuo-spaziale, la percezione sociale, l'attenzione visiva o uditiva, la memoria visiva, le abilità di pianificazione prassica/motoria e le funzioni microlinguistiche mostrano una migliore evoluzione.

Il danno anatomico macroscopico nelle strutture cerebellari della linea mediana e l'idrocefalo associato sono risultati predominanti nel declino del funzionamento cognitivo osservato. A livello microstrutturale la ridotta integrità della sostanza bianca cerebellare e delle connessioni cerebello-corticali ci ha fornito informazioni aggiuntive sulle basi fisiopatologiche del danno cognitivo nei bambini trattati per PFT. I dati ottenuti non ci permettono però di discriminare se le sequele da noi descritte siano innescate dalla crescita del tumore cerebellare, dall'idrocefalo, dalla chirurgia, dalla terapia post-chirurgica o da una combinazione di questi fattori.

L'identificazione precoce di disabilità intellettiva, deficit neuropsicologici e del linguaggio nelle popolazioni pediatriche affette a PFT è fondamentale per attivare dei programmi di riabilitazione specifici e il più possibile personalizzati. La definizione delle basi anatomiche legate a tali sequele può aiutarci inoltre a migliorare l'approccio chirurgico e terapeutico dei bambini con PFT al fine di minimizzare ulteriormente le possibili conseguenze a lungo termine e la qualità di vita dei pazienti.

## Limiti del progetto

Nel nostro campione tutti i pazienti sono stati accuratamente valutati da una vasta gamma di test cognitivi permettendoci di ottenere diverse misure su più domini cognitivi. I risultati ottenuti devono essere però interpretati con cautela. La bassa incidenza annuale di questa malattia durante l'infanzia rende difficile ottenere una popolazione più ampia in uno studio monocentrico, ma crediamo che l'aumento del numero di pazienti coinvolti potrebbe aiutarci a comprendere più profondamente la natura delle lesioni cerebrali micro e macroscopiche in questo modello di malattia. Il disegno trasversale con un singolo momento temporale di valutazione dopo l'esposizione a tutti i potenziali agenti neurotossici non può essere considerato sufficiente a discriminare l'effetto della terapia postoperatoria chirurgica, chemio e radioterapica e/o l'idrocefalo associato rispetto alle altre complicanze sulla performance neurocognitiva. Pertanto, studi prospettici che valutano anomalie neuropsicologiche e neuroradiologiche alla diagnosi e dopo ogni trattamento dovrebbero essere incoraggiati per differenziare se le sequele osservate in questi pazienti sono innescate, e in che misura, dalla crescita tumorale cerebellare stessa, dalle complicanze tumore-associate, dal trattamento o da una combinazione di questi fattori.

## Bibliografia

- [1] Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin* 2018;36:533–56. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.009>.
- [2] Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, Palenzuela G, Figarella-Branger D, et al. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol* 2009;92:87–98. <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9740-0>.
- [3] Fry CW, Perrow R, Paul SP. Brain tumours in children: importance of early identification. *Br J Nurs Mark Allen Publ* 2014;23:1202–7. <https://doi.org/10.12968/bjon.2014.23.22.1202>.
- [4] Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child* 2010;95:534–9. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.162057>.
- [5] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)* 2016;131:803–20. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
- [6] Hanzlik E, Woodrome SE, Abdel-Baki M, Geller TJ, Elbabaa SK. A systematic review of neuropsychological outcomes following posterior fossa tumor surgery in children. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2015;31:1869–75. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2867-3>.
- [7] Poretti A, Meoded A, Huisman TAGM. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2012;35:32–47. <https://doi.org/10.1002/jmri.22722>.
- [8] Nejat F, El Khashab M, Rutka JT. Initial management of childhood brain tumors: neurosurgical considerations. *J Child Neurol* 2008;23:1136–48. <https://doi.org/10.1177/0883073808321768>.
- [9] Pinho RS, Andreoni S, Silva NS, Cappellano AM, Masruha MR, Cavalheiro S, et al. Pediatric central nervous system tumors: a single-center experience from 1989 to 2009. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:605–9. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31822031d9>.
- [10] Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:685–95. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70207-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70207-3).
- [11] Albright AL. Pediatric brain tumors. *CA Cancer J Clin* 1993;43:272–88. <https://doi.org/10.3322/canjclin.43.5.272>.
- [12] Gadgil N, Edmond J, Stormes K, Lam S, Shah V. Visual Complications of Pediatric Posterior Fossa Tumors: Analysis of Outcomes. *Pediatr Neurol* 2019;92:48–54. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.09.016>.
- [13] Spennato P, Nicosia G, Quaglietta L, Donofrio V, Mirone G, Di Martino G, et al. Posterior fossa tumors in infants and neonates. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2015;31:1751–72. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2783-6>.
- [14] Stocco C, Pilotto C, Passone E, Nocerino A, Tosolini R, Pusiol A, et al. Presentation and symptom interval in children with central nervous system tumors. A single-center experience. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2017;33:2109–16. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3572-1>.

- [15] Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer MA. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr* 2002;161:663–7. <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1088-4>.
- [16] Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 2006;91:502–6. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.090266>.
- [17] Kukal K, Dobrovoljac M, Boltshauser E, Ammann RA, Grotzer MA. Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours? *Eur J Pediatr* 2009;168:303–10. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0755-5>.
- [18] Klitbo DM, Nielsen R, Illum NO, Wehner PS, Carlsen N. Symptoms and time to diagnosis in children with brain tumours. *Dan Med Bull* 2011;58:A4285.
- [19] Quinlan A, Rizzolo D. Understanding medulloblastoma. *JAAPA Off J Am Acad Physician Assist* 2017;30:30–6. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000524717.71084.50>.
- [20] Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 2012;19:1541–4. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.04.009>.
- [21] Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol* 2016;31:1341–53. <https://doi.org/10.1177/0883073815600866>.
- [22] Eran A, Ozturk A, Aygun N, Izbudak I. Medulloblastoma: atypical CT and MRI findings in children. *Pediatr Radiol* 2010;40:1254–62. <https://doi.org/10.1007/s00247-009-1429-9>.
- [23] Eberhart CG, Cohen KJ, Tihan T, Goldthwaite PT, Burger PC. Medulloblastomas with systemic metastases: evaluation of tumor histopathology and clinical behavior in 23 patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:198–203. <https://doi.org/10.1097/00043426-200303000-00004>.
- [24] Wilne S, Collier J, Kennedy C, Jenkins A, Grout J, Mackie S, et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *Eur J Pediatr* 2012;171:87–93. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1485-7>.
- [25] Barkovich AJ. Intracranial, orbital, and neck masses of childhood. In Barkovich AJ (ed) *Pediatric neuroimaging*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- [26] Rumboldt Z, Camacho DLA, Lake D, Welsh CT, Castillo M. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1362–9.
- [27] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007;114:97–109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>.
- [28] Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho Y-J, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol (Berl)* 2012;123:465–72. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0922-z>.
- [29] Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DTW, Schlanstein M, Northcott PA, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 2012;123:473–84. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0958-8>.
- [30] Perreault S, Ramaswamy V, Achrol AS, Chao K, Liu TT, Shih D, et al. MRI surrogates for molecular subgroups of medulloblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:1263–9. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3990>.
- [31] Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children’s Cancer Group. *Neurosurgery* 1996;38:265–71. <https://doi.org/10.1097/00006123-199602000-00007>.

- [32] Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1999;17:832–45. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.3.832>.
- [33] Lee M, Wisoff JH, Abbott R, Freed D, Epstein FJ. Management of hydrocephalus in children with medulloblastoma: prognostic factors for shunting. *Pediatr Neurosurg* 1994;20:240–7. <https://doi.org/10.1159/000120797>.
- [34] De Braganca KC, Packer RJ. Treatment Options for Medulloblastoma and CNS Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET). *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:593–606. <https://doi.org/10.1007/s11940-013-0255-4>.
- [35] Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:4961–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.2299>.
- [36] Ramaswamy V, Remke M, Shih D, Wang X, Northcott PA, Faria CC, et al. Duration of the pre-diagnostic interval in medulloblastoma is subgroup dependent. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1190–4. <https://doi.org/10.1002/pbc.25002>.
- [37] Yuh GE, Loredano LN, Yonemoto LT, Bush DA, Shahnazi K, Preston W, et al. Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beams to treat medulloblastoma in young children. *Cancer J Sudbury Mass* 2004;10:386–90. <https://doi.org/10.1097/00130404-200411000-00009>.
- [38] Fossati P, Ricardi U, Orecchia R. Pediatric medulloblastoma: toxicity of current treatment and potential role of protontherapy. *Cancer Treat Rev* 2009;35:79–96. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.09.002>.
- [39] Pollack IF, Jakacki RI. Childhood brain tumors: epidemiology, current management and future directions. *Nat Rev Neurol* 2011;7:495–506. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.110>.
- [40] Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJG, Lemerle J, Morris-Jones P. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: The first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1990;26:463–9. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(90\)90017-N](https://doi.org/10.1016/0277-5379(90)90017-N).
- [41] Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24:4202–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4980>.
- [42] Gajjar A, Stewart CF, Ellison DW, Kaste S, Kun LE, Packer RJ, et al. Phase I study of vismodegib in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a pediatric brain tumor consortium study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2013;19:6305–12. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1425>.
- [43] Sadighi Z, Slopis J. Pilocytic astrocytoma: a disease with evolving molecular heterogeneity. *J Child Neurol* 2013;28:625–32. <https://doi.org/10.1177/0883073813476141>.
- [44] Burkhard C, Di Patre P-L, Schüller D, Schüller G, Yaşargil MG, Yonekawa Y, et al. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 2003;98:1170–4. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.6.1170>.

- [45] Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, Riccardi VM, Whitford RP. von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology* 1984;91:929–35. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(84\)34217-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(84)34217-8).
- [46] Listernick R, Charrow J, Gutmann DH. Intracranial gliomas in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 1999;89:38–44. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19990326\)89:1<38::aid-ajmg8>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19990326)89:1<38::aid-ajmg8>3.0.co;2-m).
- [47] Rodriguez FJ, Perry A, Gutmann DH, O'Neill BP, Leonard J, Bryant S, et al. Gliomas in neurofibromatosis type 1: a clinicopathologic study of 100 patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:240–9. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318165eb75>.
- [48] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncol* 2014;16 Suppl 4:iv1-63. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou223>.
- [49] Collins VP, Jones DTW, Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol (Berl)* 2015;129:775–88. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1410-7>.
- [50] Bornhorst M, Frappaz D, Packer RJ. Pilocytic astrocytomas. *Handb Clin Neurol* 2016;134:329–44. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00020-7>.
- [51] Pfister S, Janzarik WG, Remke M, Ernst A, Werft W, Becker N, et al. BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas. *J Clin Invest* 2008;118:1739–49. <https://doi.org/10.1172/JCI33656>.
- [52] Zhang J, Wu G, Miller CP, Tatevossian RG, Dalton JD, Tang B, et al. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet* 2013;45:602–12. <https://doi.org/10.1038/ng.2611>.
- [53] Gajjar A, Pfister SM, Taylor MD, Gilbertson RJ. Molecular insights into pediatric brain tumors have the potential to transform therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2014;20:5630–40. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0833>.
- [54] Tatevossian RG, Lawson ARJ, Forsheo T, Hindley GFL, Ellison DW, Sheer D. MAPK pathway activation and the origins of pediatric low-grade astrocytomas. *J Cell Physiol* 2010;222:509–14. <https://doi.org/10.1002/jcp.21978>.
- [55] Jones DTW, Gronych J, Lichter P, Witt O, Pfister SM. MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma. *Cell Mol Life Sci CMLS* 2012;69:1799–811. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0898-9>.
- [56] Jacob K, Quang-Khuong D-A, Jones DTW, Witt H, Lambert S, Albrecht S, et al. Genetic aberrations leading to MAPK pathway activation mediate oncogene-induced senescence in sporadic pilocytic astrocytomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2011;17:4650–60. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0127>.
- [57] Matyja E, Grajkowska W, Stępień K, Naganska E. Heterogeneity of histopathological presentation of pilocytic astrocytoma - diagnostic pitfalls. A review. *Folia Neuropathol* 2016;54:197–211. <https://doi.org/10.5114/fn.2016.62530>.
- [58] Mueller S, Chang S. Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches. *Neurother J Am Soc Exp Neurother* 2009;6:570–86. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.04.006>.



- [59] Ogiwara H, Bowman RM, Tomita T. Long-term follow-up of pediatric benign cerebellar astrocytomas. *Neurosurgery* 2012;70:40–7; discussion 47–48. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822ff0ed>.
- [60] Bowers DC, Krause TP, Aronson LJ, Barzi A, Burger PC, Carson BS, et al. Second surgery for recurrent pilocytic astrocytoma in children. *Pediatr Neurosurg* 2001;34:229–34. <https://doi.org/10.1159/000056027>.
- [61] Wu J, Dombi E, Jousma E, Scott Dunn R, Lindquist D, Schnell BM, et al. Preclinical testing of sorafenib and RAD001 in the Nf(flox/flox);DhhCre mouse model of plexiform neurofibroma using magnetic resonance imaging. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:173–80. <https://doi.org/10.1002/pbc.23015>.
- [62] Lito P, Rosen N, Solit DB. Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. *Nat Med* 2013;19:1401–9. <https://doi.org/10.1038/nm.3392>.
- [63] Tabash MA. Characteristics, survival and incidence rates and trends of pilocytic astrocytoma in children in the United States; SEER-based analysis. *J Neurol Sci* 2019;400:148–52. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.03.028>.
- [64] Ramaswamy V, Taylor MD. Medulloblastoma: From Myth to Molecular. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35:2355–63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.7842>.
- [65] Lassaletta A, Bouffet E, Mabbott D, Kulkarni AV. Functional and neuropsychological late outcomes in posterior fossa tumors in children. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2015;31:1877–90. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2829-9>.
- [66] Turner CD, Rey-Casserly C, Liptak CC, Chordas C. Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. *J Child Neurol* 2009;24:1455–63. <https://doi.org/10.1177/0883073809341709>.
- [67] Rey-Casserly C, Diver T. Late effects of pediatric brain tumors. *Curr Opin Pediatr* 2019;31:789–96. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000837>.
- [68] Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003;97:663–73. <https://doi.org/10.1002/cncr.11095>.
- [69] Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, et al. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2003;21:3255–61. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.202>.
- [70] Laughton SJ, Merchant TE, Sklar CA, Kun LE, Fouladi M, Broniscer A, et al. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:1112–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.13.5293>.
- [71] Trobaugh-Lotrario AD, Smith AA, Odom LF. Vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary neuropathy. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:39–43. <https://doi.org/10.1002/mpo.10105>.
- [72] Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2004;40:2445–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.08.009>.
- [73] Knight KRG, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and

- social development. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:8588–96. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.5355>.
- [74] Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1528–37. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj411>.
- [75] Palmer SL, Armstrong C, Onar-Thomas A, Wu S, Wallace D, Bonner MJ, et al. Processing speed, attention, and working memory after treatment for medulloblastoma: an international, prospective, and longitudinal study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:3494–500. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.4775>.
- [76] Schreiber JE, Gurney JG, Palmer SL, Bass JK, Wang M, Chen S, et al. Examination of risk factors for intellectual and academic outcomes following treatment for pediatric medulloblastoma. *Neuro-Oncol* 2014;16:1129–36. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou006>.
- [77] Stavinoha PL, Askins MA, Powell SK, Pillay Smiley N, Robert RS. Neurocognitive and Psychosocial Outcomes in Pediatric Brain Tumor Survivors. *Bioengineering* 2018;5. <https://doi.org/10.3390/bioengineering5030073>.
- [78] Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 2004;5:399–408. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01507-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01507-4).
- [79] Ullrich NJ, Embry L. Neurocognitive dysfunction in survivors of childhood brain tumors. *Semin Pediatr Neurol* 2012;19:35–42. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2012.02.014>.
- [80] Butler RW, Haser JK. Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12:184–91. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20110>.
- [81] Palmer SL. Neurodevelopmental impact on children treated for medulloblastoma: A review and proposed conceptual model. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:203–10. <https://doi.org/10.1002/ddrr.32>.
- [82] Tønning Olsson I, Perrin S, Lundgren J, Hjorth L, Johanson A. Long-Term Cognitive Sequelae After Pediatric Brain Tumor Related to Medical Risk Factors, Age, and Sex. *Pediatr Neurol* 2014;51:515–21. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.011>.
- [83] El-Gaidi MA, El-Nasr AHA, Eissa EM. Infratentorial complications following preresection CSF diversion in children with posterior fossa tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2015;15:4–11. <https://doi.org/10.3171/2014.8.PEDS14146>.
- [84] Due-Tønnessen BJ, Helseth E. Management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumors: role of tumor surgery. *Pediatr Neurosurg* 2007;43:92–6. <https://doi.org/10.1159/000098379>.
- [85] Moberget T, Andersson S, Lundar T, Due-Tønnessen BJ, Heldal A, Endestad T, et al. Long-term supratentorial brain structure and cognitive function following cerebellar tumour resections in childhood. *Neuropsychologia* 2015;69:218–31. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.007>.
- [86] Reimers TS, Mortensen EL, Schmiegelow K. Memory deficits in long-term survivors of childhood brain tumors may primarily reflect general cognitive dysfunctions. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:205–12. <https://doi.org/10.1002/pbc.20818>.

- [87] Reimers TS, Ehrenfels S, Mortensen EL, Schmiegelow M, Sønderkaer S, Carstensen H, et al. Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors: Identification of predictive factors. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:26–34. <https://doi.org/10.1002/mpo.10211>.
- [88] Merchant TE, Lee H, Zhu J, Xiong X, Wheeler G, Phipps S, et al. The effects of hydrocephalus on intelligence quotient in children with localized infratentorial ependymoma before and after focal radiation therapy. *J Neurosurg Pediatr* 2004;101:159–68. <https://doi.org/10.3171/ped.2004.101.2.0159>.
- [89] Nagel BJ, Delis DC, Palmer SL, Reeves C, Gajjar A, Mulhern RK. Early patterns of verbal memory impairment in children treated for medulloblastoma. *Neuropsychology* 2006;20:105–12. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.1.105>.
- [90] Spiegler BJ, Bouffet E, Greenberg ML, Rutka JT, Mabbott DJ. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004;22:706–13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.186>.
- [91] de Ruiter MA, van Mourik R, Schouten-van Meeteren AYN, Grootenhuis MA, Oosterlaan J. Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:408–17. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12020>.
- [92] Wolfe KR, Madan-Swain A, Kana RK. Executive dysfunction in pediatric posterior fossa tumor survivors: a systematic literature review of neurocognitive deficits and interventions. *Dev Neuropsychol* 2012;37:153–75. <https://doi.org/10.1080/87565641.2011.632462>.
- [93] Monje ML, Vogel H, Masek M, Ligon KL, Fisher PG, Palmer TD. Impaired human hippocampal neurogenesis after treatment for central nervous system malignancies. *Ann Neurol* 2007;62:515–20. <https://doi.org/10.1002/ana.21214>.
- [94] Nagel BJ, Palmer SL, Reddick WE, Glass JO, Helton KJ, Wu S, et al. Abnormal hippocampal development in children with medulloblastoma treated with risk-adapted irradiation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1575–82.
- [95] Law N, Bouffet E, Laughlin S, Laperriere N, Brière M-E, Strother D, et al. Cerebello–thalamo–cerebral connections in pediatric brain tumor patients: Impact on working memory. *NeuroImage* 2011;56:2238–48. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.065>.
- [96] Grill J, Renaux VK, Bulteau C, Viguier D, Levy-Piebois C, Sainte-Rose C, et al. Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *Int J Radiat Oncol* 1999;45:137–45. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00177-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00177-7).
- [97] Kieffer-Renaux V, Viguier D, Raquin M-A, Laurent-Vannier A, Habrand J-L, Dellatolas G, et al. Therapeutic schedules influence the pattern of intellectual decline after irradiation of posterior fossa tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:814–9. <https://doi.org/10.1002/pbc.20329>.
- [98] Konczak J, Timmann D. The effect of damage to the cerebellum on sensorimotor and cognitive function in children and adolescents. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:1101–13. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.014>.
- [99] Mancina M. *Neurofisiologia*. Cortina Raffaello; 1993.
- [100] Dichgans J, Mauritz KH. Patterns and mechanisms of postural instability in patients with cerebellar lesions. *Adv Neurol* 1983;39:633–43.
- [101] Bastian AJ, Mink JW, Kaufman BA, Thach WT. Posterior vermal split syndrome. *Ann Neurol* 1998;44:601–10. <https://doi.org/10.1002/ana.410440405>.

- [102] Thach WT, Goodkin HP, Keating JG. The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu Rev Neurosci* 1992;15:403–42. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.15.030192.002155>.
- [103] Growdon JH, Chambers WW, Liu CN. An experimental study of cerebellar dyskinesia in the rhesus monkey. *Brain J Neurol* 1967;90:603–32. <https://doi.org/10.1093/brain/90.3.603>.
- [104] Mackel R. The role of the monkey sensory cortex in the recovery from cerebellar injury. *Exp Brain Res* 1987;66:638–52. <https://doi.org/10.1007/BF00270696>.
- [105] Mason CR, Miller LE, Baker JF, Houk JC. Organization of reaching and grasping movements in the primate cerebellar nuclei as revealed by focal muscimol inactivations. *J Neurophysiol* 1998;79:537–54. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.2.537>.
- [106] Khajuria RK, Blankenburg F, Wuithschick I, Rueckriegel S, Thomale U-W, Mansour M, et al. Morphological brain lesions of pediatric cerebellar tumor survivors correlate with inferior neurocognitive function but do not affect health-related quality of life. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2015;31:569–80. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2635-4>.
- [107] Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behav Neurosci* 1986;100:443–54. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.100.4.443>.
- [108] Zagon IS, McLaughlin PJ, Smith S. Neural populations in the human cerebellum: estimations from isolated cell nuclei. *Brain Res* 1977;127:279–82. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(77\)90541-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90541-8).
- [109] Liu Y, Pu Y, Gao J-H, Parsons LM, Xiong J, Liotti M, et al. The human red nucleus and lateral cerebellum in supporting roles for sensory information processing. *Hum Brain Mapp* 2000;10:147–59. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200008\)10:4<147::AID-HBM10>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200008)10:4<147::AID-HBM10>3.0.CO;2-U).
- [110] Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 2000;31:236–50. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00040-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00040-5).
- [111] *The Cerebellum and Cognition, Volume 41 - 1st Edition* n.d. <https://www.elsevier.com/books/the-cerebellum-and-cognition/schmahmann/978-0-12-366841-7> (accessed September 17, 2020).
- [112] Rønning C, Sundet K, Due-Tønnessen B, Lundar T, Helseth E. Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatr Neurosurg* 2005;41:15–21. <https://doi.org/10.1159/000084860>.
- [113] Cámara S, Fournier MC, Cordero P, Melero J, Robles F, Estes B, et al. Neuropsychological Profile in Children with Posterior Fossa Tumors with or Without Postoperative Cerebellar Mutism Syndrome (CMS). *Cerebellum Lond Engl* 2019. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01088-4>.
- [114] von Hoff K, Kieffer V, Habrand J-L, Kalifa C, Dellatolas G, Grill J. Impairment of intellectual functions after surgery and posterior fossa irradiation in children with ependymoma is related to age and neurologic complications. *BMC Cancer* 2008;8:15–15. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-15>.
- [115] Roncadin C, Dennis M, Greenberg ML, Spiegler BJ. Adverse medical events associated with childhood cerebellar astrocytomas and medulloblastomas: natural history and relation to very long-term neurobehavioral outcome. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2008;24:995–1003. <https://doi.org/10.1007/s00381-008-0658-9>.

- [116] Maddrey AM, Bergeron JA, Lombardo ER, McDonald NK, Mulne AF, Barenberg PD, et al. Neuropsychological performance and quality of life of 10 year survivors of childhood medulloblastoma. *J Neurooncol* 2005;72:245–53. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-3009-z>.
- [117] Vaquero E, Gómez CM, Quintero EA, González-Rosa JJ, Márquez J. Differential prefrontal-like deficit in children after cerebellar astrocytoma and medulloblastoma tumor. *Behav Brain Funct* 2008;4:18. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-18>.
- [118] Koustenis E, Hernáiz Driever P, de Sonnevile L, Rueckriegel SM. Executive function deficits in pediatric cerebellar tumor survivors. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc* 2016;20:25–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.11.001>.
- [119] Aarsen FK, Van Dongen HR, Paquier PF, Van Mourik M, Catsman-Berrevoets CE. Long-term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery. *Neurology* 2004;62:1311. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000120549.77188.36>.
- [120] Quintero-Gallego EA, Gómez CM, Vaquero Casares E, Márquez J, Pérez-Santamaría FJ. Declarative and procedural learning in children and adolescents with posterior fossa tumours. *Behav Brain Funct* 2006;2:9–9. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-2-9>.
- [121] Stargatt R, Rosenfeld JV, Maixner W, Ashley D. Multiple factors contribute to neuropsychological outcome in children with posterior fossa tumors. *Dev Neuropsychol* 2007;32:729–48. <https://doi.org/10.1080/87565640701376151>.
- [122] Aarsen FK, Paquier PF, Arts W-F, Van Veelen M-L, Michiels E, Lequin M, et al. Cognitive deficits and predictors 3 years after diagnosis of a pilocytic astrocytoma in childhood. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:3526–32. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6303>.
- [123] Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE, Glass JO, Gajjar A, Kun L, et al. Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001;19:2302–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2302>.
- [124] Mulhern RK, Palmer SL, Reddick WE, Glass JO, Kun LE, Taylor J, et al. Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001;19:472–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.472>.
- [125] Kieffer-Renaux V, Bulteau C, Grill J, Kalifa C, Viguier D, Jambaque I. Patterns of neuropsychological deficits in children with medulloblastoma according to craniospatial irradiation doses. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:741–5. <https://doi.org/10.1017/s0012162200001377>.
- [126] Pletschko T, Felnhofer A, Lamplmair D, Dorfer C, Czech T, Chocholous M, et al. Cerebellar pilocytic astrocytoma in childhood: Investigating the long-term impact of surgery on cognitive performance and functional outcome. *Dev Neurorehabilitation* 2018;21:415–22. <https://doi.org/10.1080/17518423.2017.1370502>.
- [127] Schreiber JE, Palmer SL, Conklin HM, Mabbott DJ, Swain MA, Bonner MJ, et al. Posterior fossa syndrome and long-term neuropsychological outcomes among children treated for medulloblastoma on a multi-institutional, prospective study. *Neuro-Oncol* 2017;19:1673–82. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox135>.
- [128] Edelstein K, Spiegler BJ, Fung S, Panzarella T, Mabbott DJ, Jewitt N, et al. Early aging in adult survivors of childhood medulloblastoma: long-term neurocognitive, functional, and physical outcomes. *Neuro-Oncol* 2011;13:536–45. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor015>.

- [129] Palmer SL, Gajjar A, Reddick WE, Glass JO, Kun LE, Wu S, et al. Predicting intellectual outcome among children treated with 35-40 Gy craniospinal irradiation for medulloblastoma. *Neuropsychology* 2003;17:548–55. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.17.4.548>.
- [130] Helseth E, Due-Tonnessen B, Wesenberg F, Lote K, Lundar T. Posterior fossa medulloblastoma in children and young adults (0-19 years): survival and performance. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 1999;15:451–5; discussion 456. <https://doi.org/10.1007/s003810050437>.
- [131] Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain J Neurol* 2000;123 ( Pt 5):1041–50. <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.1041>.
- [132] Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:367–78. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.3.367>.
- [133] Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain J Neurol* 2000;123 ( Pt 5):1051–61. <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.1051>.
- [134] Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain J Neurol* 1998;121 ( Pt 4):561–79. <https://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>.
- [135] Courchesne E, Townsend J, Akshoomoff NA, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Lincoln AJ, et al. Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behav Neurosci* 1994;108:848–65. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.108.5.848>.
- [136] Middleton FA, Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2001;21:700–12.
- [137] Gora NK, Gupta A, Sinha VD. Cerebellar Mutism Syndrome following Midline Posterior Fossa Tumor Resection in Children: An Institutional Experience. *J Pediatr Neurosci* 2017;12:313. [https://doi.org/10.4103/jpn.JPN\\_23\\_17](https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_23_17).
- [138] T G, At M, Al L, Da W, Ks W, Em W, et al. Consensus paper on post-operative pediatric cerebellar mutism syndrome: the Iceland Delphi results. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2016. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3093-3>.
- [139] Reed-Berendt R, Phillips B, Picton S, Chumas P, Warren D, Livingston JH, et al. Cause and outcome of cerebellar mutism: evidence from a systematic review. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2014;30:375–85. <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2356-0>.
- [140] Eb M, Ns P, Fh L, Z P, A G, D W, et al. Proximal dentothalamocortical tract involvement in posterior fossa syndrome. *Brain J Neurol* 2009. <https://doi.org/10.1093/brain/awp241>.
- [141] Puget S, Boddaert N, Viguier D, Kieffer V, Bulteau C, Garnett M, et al. Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors. *Cancer* 2009;115:1338–47. <https://doi.org/10.1002/cncr.24150>.
- [142] Palmer SL, Hassall T, Evankovich K, Mabbott DJ, Bonner M, Deluca C, et al. Neurocognitive outcome 12 months following cerebellar mutism syndrome in pediatric patients with medulloblastoma. *Neuro-Oncol* 2010;12:1311–7. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq094>.
- [143] Matthews PM, Wylezinska M, Cadoux-Hudson T. NOVEL APPROACHES TO IMAGING BRAIN TUMORS. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:609–30. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70239-2](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70239-2).

- [144] Kłos J, Laar PJ van, Sinnige PF, Enting RH, Kramer MCA, Weide HL van der, et al. Quantifying effects of radiotherapy-induced microvascular injury; review of established and emerging brain MRI techniques. *Radiother Oncol* 2019;140:41–53. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.05.020>.
- [145] Goo HW, Ra Y-S. Advanced MRI for Pediatric Brain Tumors with Emphasis on Clinical Benefits. *Korean J Radiol* 2017;18:194–207. <https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.1.194>.
- [146] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:9868–72.
- [147] Hoang DH, Pagnier A, Guichardet K, Dubois-Teklali F, Schiff I, Lyard G, et al. Cognitive disorders in pediatric medulloblastoma: what neuroimaging has to offer. *J Neurosurg Pediatr* 2014;14:136–44. <https://doi.org/10.3171/2014.5.PEDS13571>.
- [148] Duffau H, editor. *Brain Mapping: From Neural Basis of Cognition to Surgical Applications*. Wien: Springer-Verlag; 2011. <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0723-2>.
- [149] Fandino J, Kollias SS, Wieser HG, Valavanis A, Yonekawa Y. Intraoperative validation of functional magnetic resonance imaging and cortical reorganization patterns in patients with brain tumors involving the primary motor cortex. *J Neurosurg* 1999;91:238–50. <https://doi.org/10.3171/jns.1999.91.2.0238>.
- [150] O’Shaughnessy ES, Berl MM, Moore EN, Gaillard WD. Pediatric functional magnetic resonance imaging (fMRI): issues and applications. *J Child Neurol* 2008;23:791–801. <https://doi.org/10.1177/0883073807313047>.
- [151] van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:519–34. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>.
- [152] Palesi F, De Rinaldis A, Castellazzi G, Calamante F, Muhlert N, Chard D, et al. Contralateral cortico-ponto-cerebellar pathways reconstruction in humans in vivo : implications for reciprocal cerebro-cerebellar structural connectivity in motor and non-motor areas. *Sci Rep* 2017;7:12841. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13079-8>.
- [153] Bernard JA, Seidler RD, Hassevoort KM, Benson BL, Welsh RC, Wiggins JL, et al. Resting state cortico-cerebellar functional connectivity networks: a comparison of anatomical and self-organizing map approaches. *Front Neuroanat* 2012;6:31. <https://doi.org/10.3389/fnana.2012.00031>.
- [154] Marin D, Madotto E, Fabbro F, Skrap M, Tomasino B. Design fluency and neuroanatomical correlates in 54 neurosurgical patients with lesions to the right hemisphere. *J Neurooncol* 2017;135:141–50. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2560-3>.
- [155] Bihan DL, Mangin J-F, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:534–46. <https://doi.org/10.1002/jmri.1076>.
- [156] Stieltjes B, Brunner RM, Fritzsche K, Laun FB. *Diffusion Tensor Imaging: introduction and atlas*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 2013.
- [157] Jbabdi S, Bellec P, Marrelec G, Perlberg V, Benali H. A level set method for building anatomical connectivity paths between brain areas using DTI. 2004 2nd IEEE Int. Symp. Biomed. Imaging Nano Macro IEEE Cat No 04EX821, 2004, p. 1024-1027 Vol. 1. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2004.1398715>.

- [158] Treble A, Hasan KM, Iftikhar A, Stuebing KK, Kramer LA, Cox CS, et al. Working Memory and Corpus Callosum Microstructural Integrity after Pediatric Traumatic Brain Injury: A Diffusion Tensor Tractography Study. *J Neurotrauma* 2013;30:1609–19. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.2934>.
- [159] Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci* MN 2008;34:51–61. <https://doi.org/10.1007/s12031-007-0029-0>.
- [160] Ramnani N, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Richter MC, Pinsk MA, Andersson JLR, et al. The Evolution of Prefrontal Inputs to the Cortico-pontine System: Diffusion Imaging Evidence from Macaque Monkeys and Humans. *Cereb Cortex* 2006;16:811–8. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj024>.
- [161] Khong P-L, Leung LHT, Fung ASM, Fong DYT, Qiu D, Kwong DLW, et al. White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors: preliminary evidence of association with neurocognitive function. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24:884–90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4505>.
- [162] Rueckriegel SM, Bruhn H, Thomale UW, Hernáiz Driever P. Cerebral white matter fractional anisotropy and tract volume as measured by MR imaging are associated with impaired cognitive and motor function in pediatric posterior fossa tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1252–8. <https://doi.org/10.1002/pbc.25485>.
- [163] Khong P-L, Kwong DLW, Chan GCF, Sham JST, Chan F-L, Ooi G-C. Diffusion-tensor imaging for the detection and quantification of treatment-induced white matter injury in children with medulloblastoma: a pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:734–40.
- [164] Wechsler D. *The Wechsler Intelligence Scale for Children (fourth ed.)*. London, UK: Pearson Assessment. Fourth edition. 2004.
- [165] Urgesi C, Campanella F, Fabbro F. *NEPSY–II: Second Edition. Contributo Alla Taratura Italiana. : [NEPSY–II: Second Edition. Italian Standardization]*. Giunti O.S. Organizzazioni Speciali. Firenze, Italy: 2011.
- [166] Marini A, Marotta L, Bulgheroni S, Fabbro F. *Batteria per la Valutazione del Linguaggio in Bambini dai 4 ai 12 anni*. Firenze, Italy: Giunti OS. 2015.
- [167] Paradis M. *Bilingual Aphasia Test*. Lawrence Erlbaum Associates. New Jersey, NJ: 1987.
- [168] Ubuntu n.d. <https://ubuntu.com/> (accessed February 1, 2020).
- [169] NITRC: MRICron n.d. <https://www.nitrc.org/projects/mricron> (accessed February 1, 2020).
- [170] Sanchez CE, Richards JE, Almlí CR. Age-specific MRI templates for pediatric neuroimaging. *Dev Neuropsychol* 2012;37:379–99. <https://doi.org/10.1080/87565641.2012.688900>.
- [171] Richards JE, Xie W. Brains for all the ages: structural neurodevelopment in infants and children from a life-span perspective. *Adv Child Dev Behav* 2015;48:1–52. <https://doi.org/10.1016/bs.acdb.2014.11.001>.
- [172] Group BDC, Evans AC. The NIH MRI study of normal brain development. *NeuroImage* 2006;30:184–202. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.068>.
- [173] Richards JE, Sanchez C, Phillips-Meek M, Xie W. A database of age-appropriate average MRI templates. *NeuroImage* 2016;124:1254–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.055>.
- [174] Sanchez CE, Richards JE, Almlí CR. Age-specific MRI brain templates for healthy brain development from 4 to 24 years. *Unpubl Ms* 2010.



- [175] NITRC: Clinical Toolbox for SPM n.d. <https://www.nitrc.org/projects/clinicaltbx/> (accessed February 1, 2020).
- [176] SPM - Statistical Parametric Mapping n.d. <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> (accessed February 1, 2020).
- [177] Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging* 2004;17:205–16. <https://doi.org/10.1007/s10278-004-1014-6>.
- [178] Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E, Duffau H. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a “minimal common brain.” *NeuroImage* 2011;56:992–1000. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.022>.
- [179] Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PCM, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology* 2004;230:77–87. <https://doi.org/10.1148/radiol.2301021640>.
- [180] Unrath A, Klose U, Grodd W, Ludolph AC, Kassubek J. Directional colour encoding of the human thalamus by diffusion tensor imaging. *Neurosci Lett* 2008;434:322–7. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.02.013>.
- [181] Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2008;44:1105–32. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004>.
- [182] Keser Z, Hasan KM, Mwangi BI, Kamali A, Ucisik-Keser FE, Riascos RF, et al. Diffusion tensor imaging of the human cerebellar pathways and their interplay with cerebral macrostructure. *Front Neuroanat* 2015;9:41. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00041>.
- [183] Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:3187–93. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.8719>.
- [184] Ris MD, Packer R, Goldwein J, Jones-Wallace D, Boyett JM. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children’s Cancer Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001;19:3470–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.15.3470>.
- [185] Hoppe-Hirsch E, Brunet L, Laroussinie F, Cinalli G, Pierre-Kahn A, Rénier D, et al. Intellectual outcome in children with malignant tumors of the posterior fossa: influence of the field of irradiation and quality of surgery. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 1995;11:340–5; discussion 345–346. <https://doi.org/10.1007/BF00301666>.
- [186] Davis EE, Pitchford N, Jaspan T, Donald McArthur, Walker D. *Journal of Pediatric Oncology*. Dissociation Cogn Mot Abil Child Early Cerebellar Tumour Inj Longitud Investig 2013;1:98–111.
- [187] Chevignard M, Câmara-Costa H, Doz F, Dellatolas G. Core deficits and quality of survival after childhood medulloblastoma: a review. *Neuro-Oncol Pract* 2017;4:82–97. <https://doi.org/10.1093/nop/npw013>.
- [188] Huijbregts S, Sonnevile L de, Licht R, Sergeant J, Spronsen F van. Inhibition of Prepotent Responding and Attentional Flexibility in Treated Phenylketonuria. *Dev Neuropsychol* 2002;22:481–99. [https://doi.org/10.1207/S15326942DN2202\\_4](https://doi.org/10.1207/S15326942DN2202_4).

- [189] Karatekin C, Lazareff JA, Asarnow RF. Relevance of the cerebellar hemispheres for executive functions. *Pediatr Neurol* 2000;22:106–12. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(99\)00128-9](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(99)00128-9).
- [190] Fiez JA. Cerebellar contributions to cognition. *Neuron* 1996;16:13–5. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80018-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80018-5).
- [191] King AA, Seidel K, Di C, Leisenring WM, Perkins SM, Krull KR, et al. Long-term neurologic health and psychosocial function of adult survivors of childhood medulloblastoma/PNET: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Neuro-Oncol* 2017;19:689–98. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now242>.
- [192] Robinson KE, Fraley CE, Pearson MM, Kuttesch JF, Compas BE. Neurocognitive late effects of pediatric brain tumors of the posterior fossa: a quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc* 2013;19:44–53. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000987>.
- [193] Grill J, Viguier D, Kieffer V, Bulteau C, Sainte-Rose C, Hartmann O, et al. Critical risk factors for intellectual impairment in children with posterior fossa tumors: the role of cerebellar damage. *J Neurosurg* 2004;101:152–8. <https://doi.org/10.3171/ped.2004.101.2.0152>.
- [194] Starkweather CW. Fluency and stuttering. Englewood Cliffs, NJ, US: Prentice-Hall, Inc; 1987.
- [195] Schlosser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J, et al. Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:492–8.
- [196] Desmond JE, Fiez JA. Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends Cogn Sci* 1998;2:355–62. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01211-X](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01211-X).
- [197] Akshoomoff N. The Neuropsychology of Autistic Spectrum Disorders. *Dev Neuropsychol* 2005;27:307–10.
- [198] Grafman J, Litvan I, Massaquoi S, Stewart M, Sirigu A, Hallett M. Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology* 1992;42:1493–6. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.8.1493>.
- [199] Marien P, Engelborghs S, De Deyn PP. Cerebellar neurocognition: a new avenue. *Acta Neurol Belg* 2001;101:96–109.
- [200] Law N, Smith ML, Greenberg M, Bouffet E, Taylor MD, Laughlin S, et al. Executive function in paediatric medulloblastoma: The role of cerebrocerebellar connections. *J Neuropsychol* 2017;11:174–200. <https://doi.org/10.1111/jnp.12082>.
- [201] Docking KM, Murdoch BE, Suppiah R. The impact of a cerebellar tumour on language function in childhood. *Folia Phoniatr Logop Off Organ Int Assoc Logop Phoniatr IALP* 2007;59:190–200. <https://doi.org/10.1159/000102931>.
- [202] Murdoch BE, Hudson-tennant LJ. Differential language outcomes in children following treatment for posterior fossa tumours. *Aphasiology* 1994;8:507–34. <https://doi.org/10.1080/02687039408248679>.
- [203] Brinkman TM, Reddick WE, Luxton J, Glass JO, Sabin ND, Srivastava DK, et al. Cerebral white matter integrity and executive function in adult survivors of childhood medulloblastoma. *Neuro-Oncol* 2012;14 Suppl 4:iv25-36. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos214>.
- [204] Davis E, Pitchford N, Jaspán T, Macarthur D, Walker D. Development of cognitive and motor function following cerebellar tumour injury sustained in early childhood. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2009;46:919–32. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.10.001>.

- [205] Cantelmi D, Schweizer TA, Cusimano MD. Role of the cerebellum in the neurocognitive sequelae of treatment of tumours of the posterior fossa: an update. *Lancet Oncol* 2008;9:569–76. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70148-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70148-7).
- [206] Nelson MB, Macey PM, Harper RM, Jacob E, Patel SK, Finlay JL, et al. Structural brain alterations in children an average of 5 years after surgery and chemotherapy for brain tumors. *J Neurooncol* 2014;119:317–26. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1480-8>.
- [207] Bolduc M-E, du Plessis AJ, Sullivan N, Guizard N, Zhang X, Robertson RL, et al. Regional cerebellar volumes predict functional outcome in children with cerebellar malformations. *Cerebellum Lond Engl* 2012;11:531–42. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0312-z>.
- [208] Horská A, Laclair A, Mohamed M, Wells CT, McNutt T, Cohen KJ, et al. Low cerebellar vermis volumes and impaired neuropsychologic performance in children treated for brain tumors and leukemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1430–7. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2114>.
- [209] Gelabert-González M, Fernández-Villa J. Mutism after posterior fossa surgery. Review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2001;103:111–4. [https://doi.org/10.1016/S0303-8467\(01\)00125-1](https://doi.org/10.1016/S0303-8467(01)00125-1).
- [210] Yuan W, McKinstry RC, Shimony JS, Altaye M, Powell SK, Phillips JM, et al. Diffusion tensor imaging properties and neurobehavioral outcomes in children with hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:439–45. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3218>.
- [211] Mangano FT, Altaye M, McKinstry RC, Shimony JS, Powell SK, Phillips JM, et al. Diffusion tensor imaging study of pediatric patients with congenital hydrocephalus: 1-year postsurgical outcomes. *J Neurosurg Pediatr* 2016;18:306–19. <https://doi.org/10.3171/2016.2.PEDS15628>.
- [212] Le Fournier L, Delion M, Esvan M, De Carli E, Chappé C, Mercier P, et al. Management of hydrocephalus in pediatric metastatic tumors of the posterior fossa at presentation. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2017;33:1473–80. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3447-5>.
- [213] Lindquist B, Persson E-K, Uvebrant P, Carlsson G. Learning, memory and executive functions in children with hydrocephalus. *Acta Paediatr* 2008;97:596–601. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00747.x>.
- [214] Davis EE, Pitchford NJ, Jaspán T, McArthur DC, Walker DA. Effects of Hydrocephalus After Cerebellar Tumor: A Case-By-Case Approach. *Pediatr Neurol* 2011;44:193–201. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.09.010>.
- [215] Scott MA, Fletcher JM, Brookshire BL, Davidson KC, Landry SH, Bohan TC, et al. Memory functions in children with early hydrocephalus. *Neuropsychology* 1998;12:578–89. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.12.4.578>.
- [216] Peterson RK, Tabori U, Bouffet E, Laughlin S, Liu F, Scantlebury N, et al. Predictors of neuropsychological late effects and white matter correlates in children treated for a brain tumor without radiation therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27924. <https://doi.org/10.1002/pbc.27924>.
- [217] Starowicz-Filip A, Chrobak AA, Kwiatkowski S, Milczarek O, Rajtar-Zembaty AM. Cerebellar lesions after low-grade tumor resection can induce memory impairment in children, similar to that observed in patients with frontal lesions. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc* 2019;1–21. <https://doi.org/10.1080/09297049.2019.1657391>.

- [218] Rønning C, Sundet K, Due-Tønnessen B, Lundar T, Helseth E. Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatr Neurosurg* 2005;41:15–21. <https://doi.org/10.1159/000084860>.
- [219] Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 2004;5:399–408. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01507-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01507-4).
- [220] Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Philip JV, Nehra D, Snyder AZ, et al. Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1445–56.
- [221] Ennis DB, Kindlmann G. Orthogonal tensor invariants and the analysis of diffusion tensor magnetic resonance images. *Magn Reson Med* 2006;55:136–46. <https://doi.org/10.1002/mrm.20741>.
- [222] King TZ, Wang L, Mao H. Disruption of White Matter Integrity in Adult Survivors of Childhood Brain Tumors: Correlates with Long-Term Intellectual Outcomes. *PLoS ONE* 2015;10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131744>.
- [223] Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 1994;51:874–87. <https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540210046012>.
- [224] Baranov-Krylov IN, Shuvaev VT. Effects of selective visual attention in the parietal and temporal areas of the human cortex using evoked potential data. *Neurosci Behav Physiol* 2005;35:159–64. <https://doi.org/10.1007/s11055-005-0008-2>.
- [225] Robertson LC, Lamb MR. Neuropsychological contributions to theories of part/whole organization. *Cognit Psychol* 1991;23:299–330. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(91\)90012-d](https://doi.org/10.1016/0010-0285(91)90012-d).
- [226] Kastner S, Pinsk MA. Visual attention as a multilevel selection process. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2004;4:483–500. <https://doi.org/10.3758/cabn.4.4.483>.
- [227] Walter E, Dassonville P. Visuospatial contextual processing in the parietal cortex: an fMRI investigation of the induced Roelofs effect. *NeuroImage* 2008;42:1686–97. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.06.016>.
- [228] Hoeren M, Kaller CP, Glauche V, Vry M-S, Rijntjes M, Hamzei F, et al. Action semantics and movement characteristics engage distinct processing streams during the observation of tool use. *Exp Brain Res* 2013;229:243–60. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3610-5>.
- [229] Wurm MF, Cramon DY, Schubotz RI. The Context–Object–Manipulation Triad: Cross Talk during Action Perception Revealed by fMRI. *J Cogn Neurosci* 2012;24:1548–59. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00232](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00232).
- [230] Garrard P, Martin NH, Giunti P, Cipolotti L. Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia: a preliminary characterization. *J Neurol* 2008;255:398–405. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0680-6>.
- [231] Hoffman JE, Landau B, Pagani B. Spatial breakdown in spatial construction: Evidence from eye fixations in children with Williams syndrome. *Cognit Psychol* 2003;46:260–301. [https://doi.org/10.1016/S0010-0285\(02\)00518-2](https://doi.org/10.1016/S0010-0285(02)00518-2).
- [232] Seydell-Greenwald A, Ferrara K, Chambers CE, Newport EL, Landau B. Bilateral parietal activations for complex visual-spatial functions: Evidence from a visual-spatial construction

task.

Neuropsychologia

2017;106:194–206.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.10.005>.

- [233] Gainotti G, Miceli G, Caltagirone C. Constructional apraxia in left brain-damaged patients: a planning disorder? *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 1977;13:109–18. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(77\)80002-6](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(77)80002-6).
- [234] Yuan W, Mangano FT, Air EL, Holland SK, Jones BV, Altaye M, et al. Anisotropic Diffusion Properties in Infants with Hydrocephalus: A Diffusion Tensor Imaging Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1792–8. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1663>.
- [235] Kamali A, Kramer LA, Frye RE, Butler IJ, Hasan KM. Diffusion Tensor Tractography of the Human Brain Cortico-Ponto-Cerebellar Pathways: A Quantitative Preliminary Study. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2010;32:809–17. <https://doi.org/10.1002/jmri.22330>.
- [236] Pu M, Heleven E, Delplanque J, Gibert N, Ma Q, Funghi G, et al. The posterior cerebellum supports the explicit sequence learning linked to trait attribution. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2020;20:798–815. <https://doi.org/10.3758/s13415-020-00803-7>.
- [237] Hoche F, Guell X, Sherman JC, Vangel MG, Schmahmann JD. Cerebellar Contribution to Social Cognition. *Cerebellum Lond Engl* 2016;15:732–43. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0746-9>.
- [238] Parente A, Manfredi V, Tarallo A, Salsano E, Erbetta A, Pareyson D, et al. Selective theory of mind impairment and cerebellar atrophy: a case report. *J Neurol* 2013;260:2166–9. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6985-0>.
- [239] Kwon HG, Hong JH, Hong CP, Lee DH, Ahn SH, Jang SH. Dentatorubrothalamic tract in human brain: diffusion tensor tractography study. *Neuroradiology* 2011;53:787–91. <https://doi.org/10.1007/s00234-011-0878-7>.
- [240] Vias C, Dick AS. Cerebellar Contributions to Language in Typical and Atypical Development: A Review. *Dev Neuropsychol* 2017;42:404–21. <https://doi.org/10.1080/87565641.2017.1334783>.
- [241] Scott RB, Stoodley CJ, Anslow P, Paul C, Stein JF, Sugden EM, et al. Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:685–91. <https://doi.org/10.1017/s0012162201001232>.