

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)
DEL PAZIENTE ADULTO
CON GERMINOMA O SOSPETTO GERMINOMA
DELL'AREA SELLARE PARASELLARE

A cura del Gruppo di Lavoro sui Tumori dell' Ipotalamo - Ipofisi:

*Silvia Grottoli, Paola Razzore, Gianluca Aimaretti, Claudia Baffoni,
Valentina Gasco, Francesco Zenga, Antonio Melcarne, Piergiorgio Car,
Gabriele Panzarasa, Michele D'Agruma, Paola Cassoni, Laura Masini,
Cristina Mantovani, Marina Corsico.*

Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori della Tiroide e delle Ghiandole Endocrine:

Coordinatore: Fabio Orlandi

Partecipanti:

*Aluffi Valletti Paolo, Ansaldi Egle, Arnone Giovanni Pietro,
Arvat Emanuela, Borretta Giorgio, Bossotti Maurizio, Brignardello Enrico,
Caraci Pasquale, Cesario Flora, Ciccarelli Enrica, De Arcangelis Daniele, De Giuli Paolo,
Gallo Marco, Gallo Teresa, Grottoli Silvia, Gullotti Maurizia, Limone Paolo Piero,
Lodin Marco, Maioli Paolo, Motta Manuela[†], Muni Alfredo, Nelva Anna, Oleandri Salvatore,
Orlandi Fabio, Pagano Loredana, Palestini Nicola, Pellerito Riccardo Emanuele,
Piovesan Alessandro, Poli Roberta, Pultrone Mirco, Quaglino Francesco, Rampino Monica,
Riella Paola, Rossi Maura, Sansone Daniela, Saracco Roberto, Scatolini Maria,
Soardo Pietro, Suppo Monica, Terzolo Massimo, Testori Ornella.*

Introduzione

EPIDEMIOLOGIA

I tumori germinali intracranici sono tumori maligni ad origine da residui embrionali e rappresentano lo 0.5% di tutti i tumori primitivi dell'encefalo con una prevalenza differente a seconda delle diverse aree geografiche e un'incidenza cumulativa del 0.1/100000 persone/aa in casistiche americane (Thakkar 2013). I tumori germinali del sistema nervoso centrale (GCTs) si distinguono secondo la classificazione WHO del 2007 in germinomi puri (GGCTs) e tumori delle cellule germinali non germinomatosi (NGGCTs) che comprende a sua volta i tumori del sacco vitellino, teratomi a diverso grado di maturità, coriocarcinomi, carcinoma embrionale, tumori misti (Louis, 2007).

GCTs si manifestano principalmente nelle prime due decadi di vita con il 90% dei casi in età inferiore ai 20 anni e con un picco di incidenza in età peripuberale-giovanile, infatti rappresentano rispettivamente il 3.6-5.2 e 1.3 % di tutti i tumori del SNC nella fascia di età fra 0-14, 15-19 e 20-34 anni (CBTRUS Statistical report 2012). I germinomi puri rappresentano il 50 – 60% di tutti i tumori germinali encefalici con maggiore incidenza nell'età giovanile mentre i NGGCTs sono più comuni nell'età neonatale pediatrica (Villano 2010) e nel sesso maschile (CBTRUS 2012; Packer, 2000). I tumori germinali originano per lo più a livello della ghiandola pineale ed in misura minore in regione sovrassellare (Thakkar 2013) mentre nel 5-10% dei casi possono presentarsi a livello di entrambi i siti anatomici (Packer 2000).

PRESENTAZIONE CLINICA

GGCTs possono secernere marcatori tumorali che quando presenti a livello sierico o su liquor sono utili indicatori diagnostici anche in assenza di dato istologico (Packer 2000).

La sintomatologia di esordio dei tumori germinali è correlata alla localizzazione del tumore con prevalenza di sintomatologia neurologica (alterazioni visive, idrocefalo, atassia) nei pazienti affetti da NGGCTs o GGCTs ad origine dalla ghiandola pineale e di sintomi prevalentemente endocrini (ipopituitarismo di vario grado) nei casi di interessamento dell'area ipotalamica-ipofisaria nei pazienti con GGCTs (Packer 2000). Talvolta, la sintomatologia endocrina può precedere le alterazioni radiologiche anche di molti mesi (Mootha 1997) oppure vi possono essere quadri radiologici di difficile interpretazione per la sovrapposizione con patologie benigne (interessamento sellare o del peduncolo in corso di ipofisiti autoimmuni idiopatiche o anomalie congenite di sviluppo dell'area sellare quali l'ectopia della neuroipofisi, le cisti di Rathke o le cisti ipofisarie) o localizzazioni di patologie granulomatose o interessamento neoplastico primitivo (adenomi ipofisari e craniofaringiomi) o secondario (Turcu 2013, Rupp 2008).

TERAPIA

Al momento non vi è chiaro consenso sul percorso terapeutico dei germinomi ad eccezione della indicazione al trattamento radioterapico che deve sempre essere contemplato per l'estrema radiosensibilità di tali tumori. In serie retrospettive e prospettiche, la sopravvivenza a 5 anni dopo sola radioterapia sul tumore principale associata a irradiazione cranio spinale (CSI) o ventricolare (WVRT) per ridurre la disseminazione leptomeningea è risultata essere del 80%. La chirurgia mantiene un ruolo diagnostico e citoriduttivo sia nel trattamento di eventuali complicanze del tumore stesso (i.e presenza di idrocefalo). Mentre la chemioterapia (CHT) da sola non ha alcun ruolo, l'utilizzo di schemi quali ciclofosfamide, etoposide, cisplatino, vinblastina in associazione alla radioterapia ha consentito di ridurre la dosimetria, e quindi gli effetti collaterali a breve e medio termine (vasculopatie, deficit endocrini, disturbi cognitivo comportamentali, insorgenza di secondo tumore cerebrale), sia a livello del tumore primitivo sia a livello cranio spinale (Thakker, 2013).

Data la rarità della patologia non esistono studi randomizzati di confronto dei diversi schemi terapeutici ed è quindi consigliato per tale motivo un approccio alla patologia di tipo multidisciplinare che tenga conto delle evidenze disponibili al momento e della tipologia e stadiazione del tumore stesso (Thakker, 2013).

MODALITA' DI GESTIONE

Nel caso di sospetto germinoma dell'area sellare-parasellare la gestione deve essere multidisciplinare per i molteplici pitfalls diagnostici. Infatti una mancata diagnosi corretta può determinare gravi conseguenze cliniche dovute sia alla mancata identificazione della patologia neoplastica sia, nel caso opposto, di una lesione benigna scambiata per una patologia aggressiva e quindi trattata con un'aggressività non realmente necessaria (Abele 2012, Turcu 2013, Rupp 2013, Di Iorgi 2012)

Per tale motivo il GIC ipofisi della Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta ha ritenuto di elaborare il seguente percorso diagnostico terapeutico con coinvolgimento multidisciplinare per i pazienti adulti affetti da germinomi o con sospetto clinico o radiologico limitatamente al germinoma dell'area sellare parasellare.

SPECIALISTI COINVOLTI NEL PDTA:

- neuroendocrinologo dell'adulto e pediatrico
- neurochirurgo
- neurologo e neuro-oncologo
- neuroradiologo

- neuroftalmologo
- anatomo patologo
- radioterapista

PDTA

Sospetto diagnostico (Flow chart, step 1-2)

In caso di sintomatologia endocrina o neurologica o oculare il paziente afferisce al neuroendocrinologo o neurologo o oculista per la valutazione clinica e la programmazione di una RMN encefalo mirata su area sellare e parasellare con mdc, valutazioni neuroftalmologiche (CV, eventuali PEV, fundus oculi), studio funzione ipofisaria basale ed eventualmente dinamico. L'esame RMN in accordo alle LG delle neoplasie cerebrali deve comprendere almeno una sequenza assiale o coronale T1-pesata senza gadolinio, quindi sequenze multiple T1-pesate con gadolinio secondo i tre assi, e sequenze in T2 e FLAIR (generalmente assiale o coronale).

Se gli esami radiologici risultano negativi e in presenza di sola sintomatologia endocrina (ipopituitarismo di vario grado), prosegue con il follow up neuroendocrinologico secondo modalità già previste per ipopituitarismo parziale o globale e con rivalutazione radiologica con RMN con mdc a 3 – 6 mesi e successivo follow up radiologico individualizzato se non comparsa di lesioni. In tal caso indicato dosaggio marcatori sierici (LDH, beta HCG e alfaFP) a possibile integrazione diagnostica sulla base dei dati clinico/anamnestici.

Se RMN con evidenza di lesione sellare o sovrasellare o con alterazioni isolate del peduncolo ipofisario mandatoria l'esecuzione di marcatori sierici (betaHCG + alfaFP) e valutazione multidisciplinare in GIC ipofisi per valutazione eventuale fattibilità di biopsia stereotassica ed eventuale completamento con dosaggio marcatori su liquor. Indicato completamento della stadiazione con RMN rachide per il rischio di disseminazione leptomeningea.

Diagnosi istologica indispensabile a conferma del sospetto diagnostico ad eccezione di rilievo di markers neoplastici sierici francamente diagnostici per GCTs e quadro radiologico clinico suggestivo.

TERAPIA: Indicazioni operative (FLOW CHART, step 3)

Una volta terminato work-up diagnostico differenziale se presenti deficit endocrini indicate terapie sostitutive da impostare come da percorso ipopituitarismo già noto. Controindicata terapia sostitutiva con GH. Se dati radiologici o marcatori sospetti per germinoma sellare-parasellare o biopsia diagnostica per neoplasia germinale invio a neurochirurgo e neurooncologo e radioterapista per proseguo iter terapeutico.

Trattamento neurochirurgico a scopo citoriduttivo ed eventuale trattamento chemioterapico hanno un ruolo nel caso di neoplasia localizzata per ridurre la dosimetria totale ed il volume del tessuto bersaglio e saranno oggetto di discussione all'interno del GIC.

La radioterapia infatti rimane tuttora il Gold Standard del percorso terapeutico di tali neoplasie.

Schema consolidato rimane radioterapia cranio-spinale (30-36 Gy) con eventuale boost sulla lesione primitiva dose max 45-50 Gy totali; recentemente altri schemi sono stati proposti per ridurre gli effetti collaterali della terapia attinica attraverso la modulazione del volume irradiato e della dose erogata con eventuale associazione di chemioterapia neo-adiuvante. Al momento tuttavia non esistono studi randomizzati sull'utilità di associazione di CHT a RT nel trattamento di lesioni non metastatiche mentre dati sia retrospettivi sia prospettici documentano una sopravvivenza a 5 anni del 80% in pazienti trattati sola RT (Alapetite C 2010, Shibamoto 1988).

BIBLIOGRAFIA:

1. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial germ cell tumours. *Oncologist* 2000; 5(4):312
2. Thakker JP, Chew L, Villano JL. Primary CNS germ cell tumours: current epidemiology and update on treatment. *Med Oncol* 2013; 30(2):496
3. CBTRUS. Statistical Report. Primary brain tumours in the United States 2004-2008. 2012; Central Brain Tumor Registry of the United States
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2):97
5. Villano JL, Virk IY, Ramirez V et al. Descriptive epidemiology of central nervous system germ cell tumours: non pineal analysis. *Neuro Oncol.* 2010; 12(3):257
6. Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM et al. Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(5):1362
7. Turcu AF, Erickson BJ, Lin E et al. Pituitary stalk lesions: the mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(5) 1812
8. Rupp D and Molitch M. Pituitary stalk lesions. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15(4):339
9. Brandes AA, Pasetto LM, Monfardini S. *J Neurooncol* 2000; 47(1):85
10. Abele TA, Yetkin ZF, Raisanen JM et al. Non pituitary origin sellar tumours mimicking pituitary macroadenomas. *Clin Radiol* 2012; 67(8):812

11. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE et al. Diabetes insipidus-diagnosis and treatment. *Horm Res Paediatr* 2012; 77(2):69
12. Alapetite C, Brisse H, Patte C et al. Pattern of relapse and outcome of non metastatic germinoma treated with chemotherapy and limited field radiation: the SFOP experience. *Neuro Oncol* 2010; 12(12) 1318
13. Shibamoto Y, Abe M, Yamashita J et al. Treatments results of intracranial germinoma as a function of the irradiated volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 198;15(2)285
14. Acharya S. Long-term outcomes and late effects for childhood and young adulthood intracranial germinomas. *Neuro-Oncology* 2014; (0): 1
15. Children's Oncology Group (Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer, Version 4.0 – October 2013
16. Clinical Practice Guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Adolescent and Young Adult (AYA) version 2.2015