

	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 1 di 12

## 1. TITOLO, DESCRIZIONE E GRUPPO DI LAVORO

### TERAPIA - FOLLOW-UP GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE DELL'ADULTO

#### 1.1 Descrizione sintetica

Il PDTA individua ruoli e responsabilità cliniche e organizzative dei diversi professionisti coinvolti nella gestione dei pazienti adulti affetti da Germinoma dell'area sellare-parasellare dalla diagnosi ai vari processi di cura.

Il presente documento fornisce indicazioni limitatamente all'argomento in oggetto; non esclude l'autonomia e la responsabilità decisionale dei singoli professionisti sanitari e presuppone la corretta esecuzione dei singoli atti nella specifica competenza dei professionisti.

#### 1.2 Gruppo di lavoro

<b>Nome e Cognome</b>	<b>Struttura di appartenenza</b>	<b>Ruolo</b>
Francesco Zenga	Neurochirurgia U	Componente
Paola Cassoni	Anatomia Patologica U	Componente
Cristina Mantovani	Radioterapia U	Componente
Marina Corsico	Neuroradiologia	Componente
Giancarlo Pegorari	Otorinolaringoiatria U	Componente
Nicoletta Fortunati	Endocrinologia Oncologica U	Componente
Silvia Grottoli	Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo U	Co-responsabile del GdL
Roberta Giordano	Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo U	Componente
Emanuela Arvat	Endocrinologia Oncologica U	Responsabile del Gruppo di Lavoro

Verifica contenuti e approvazione	Autorizzazione all'emissione
Prof. U. Ricardi, Direttore del Dipartimento di Oncologia <i>Firmato in originale</i> Dott. A. Scarmozzino – Direttore Dipartimento Qualità e Sicurezza delle Cure <i>Firmato in originale</i> Dott. G. Fornero - Direttore S. C. Qualità Risk Management e Accreditamento <i>Firmato in originale</i>	Dott. G. La Valle Direttore Sanitario AOU Città della Salute e della Scienza di Torino <i>Firmato in originale</i>

L'originale firmato del Documento e la versione elettronica sono conservati presso la SC Endocrinologia Oncologica U. La diffusione è effettuata per via elettronica in formato non modificabile [es. Adobe Acrobat (\*.pdf)]. Sono consentite la visione a terminale e la stampa, ma non la modifica.

Non è consentito diffondere il documento, senza citarne le fonti e gli autori, in quanto i suoi contenuti sono proprietà della AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 2 di 12

### Contenuti del documento

<b>1.</b>	<b>Titolo, descrizione e gruppo di lavoro</b>	<b>1</b>
1.1	<i>Descrizione sintetica</i>	1
1.2	<i>Gruppo di lavoro</i>	1
<b>2.</b>	<b>Informazioni relative al documento</b>	<b>3</b>
2.1	<i>Periodo di validità e revisione</i>	3
2.2	<i>Obiettivi</i>	3
2.3	<i>Ambito di applicazione</i>	3
2.4	<i>Terminologia e abbreviazioni</i>	3
<b>3.</b>	<b>Contenuti del Documento</b>	<b>3</b>
3.1	<i>Generalità</i>	3
3.1.1	Epidemiologia	3
3.1.2	Presentazione clinica	4
3.1.3	Terapia	4
3.1.4	Modalità di gestione	4
3.1.5	Specialisti coinvolti del PDTA:	4
3.2	<i>Tabelle riassuntive</i>	5
3.2.1	Regolamento GIC	5
3.2.2	Epidemiologia	5
3.2.3	Descrizione sintetica dell'iter diagnostico	6
3.2.4	Descrizione sintetica dei trattamenti	6
3.2.5	Follow up	7
3.3	<i>Diagramma di flusso</i>	8
	Flow chart diagnostica di lesione espansiva del peduncolo/sospetto germinoma.	8
3.3.1	Step 1 segni e sintomi sospetti per lesione ipotalamo/peduncolo	8
3.3.2	Step 2	8
3.3.3	Step 3 Conferma biptica di tumore germinale sellare parasellare o con markers francamente patologici (esclusa eziologia gonadica)	9
3.3.4	Step 5 Follow up paziente guarito	9
3.3.5	Step 4 Follow up	10
3.4	<i>Attività</i>	11
3.4.1	Sospetto diagnostico (Flow chart, step 1-2)	11
3.4.2	Terapia: Indicazioni operative (FLOW CHART, step 3)	11
3.4.3	Follow up (FLOW CHART step 4)	11
3.5	<i>Responsabilità</i>	12
3.6	<i>Bibliografia, Fonti e Riferimenti</i>	12
3.7	<i>Aspetti etici</i>	13
<b>4.</b>	<b>Strumenti di Gestione del documento</b>	<b>14</b>
4.1	<i>Documenti correlati</i>	14
4.2	<i>Monitoraggio</i>	14
4.2.1	Attività di controllo	14
4.2.2	Indicatori	14
4.3	<i>Modalità di implementazione</i>	14
<b>5.</b>	<b>Allegati</b>	<b>14</b>
5.1	<i>Moduli</i>	14
5.2	<i>Schede</i>	14

	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 3 di 12

## 2. INFORMAZIONI RELATIVE AL DOCUMENTO

### 2.1 Periodo di validità e revisione

La revisione del presente documento è prevista entro 3 anni dalla data di emissione, salvo che mutate esigenze dell'Azienda o nuove necessità organizzative non ne richiedano la revisione in tempi più brevi. Per eventuali richieste di modifiche occorre rivolgersi al Coordinatore del Gruppo di Lavoro.

Il presente documento è comunque valido sino alla rimozione dalle aree di pubblicazione informatica.

Revisioni

Revisione	Emissione	Modifiche apportate
0	23/11/2018	Trattandosi di documento di prima stesura non sono presenti modifiche

### 2.2 Obiettivi

Standardizzazione della diagnosi e della cura dei pazienti adulti affetti da germinoma dell'area sellare-parasellare.

### 2.3 Ambito di applicazione

Tutte le Strutture della A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino.

### 2.4 Terminologia e abbreviazioni

#### Acronimi

Abbreviazione	Descrizione
CHT	Chemioterapia
CSI	Irradiazione cranio spinale
AFP	Alfa-Fetoproteina
GCTs	Tumori germinali del sistema nervoso centrale
GGCTs	Germinomi puri
GIC	Gruppo interdisciplinare di cure
βHCG	Gonadotropina corionica
LDH	Lattato deidrogenasi
LG	Linee guida
NGGTs	Tumori delle cellule germinali non germinomatosi
SNC	Sistema nervoso centrale
RMN	Risonanza magnetica nucleare
RT	Radioterapia
WHO	Organizzazione mondiale della Sanità
WVRT	Irradiazione ventricolare

## 3. CONTENUTI DEL DOCUMENTO

### 3.1 Generalità

#### 3.1.1 Epidemiologia

I tumori germinali intracranici sono tumori maligni ad origine da residui embrionali 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

	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 4 di 12

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).

### 3.1.2 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).

### 3.1.3 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 ridurne 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 cognitivi 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).

### 3.1.4 Modalità 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 Piemontese 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.

### 3.1.5 Specialisti coinvolti del PDTA:

- neuroendocrinologo dell'adulto
- neurochirurgo
- neurologo o neuro-oncologo
- neuroradiologo
- neuroftalmologo
- anatomo patologo
- radioterapista

	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 5 di 12

### 3.2 Tabelle riassuntive

#### 3.2.1 Regolamento GIC

Coordinatore	<i>Prof.ssa Emanuela Arvat, S.C. Endocrinologia Oncologica U Co-Responsabile Dott.ssa Silvia Grottoli, SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo</i>
Segreteria	<i>Sede e contatti della segreteria che provvede alle prenotazioni dei pazienti</i>
Sede dell'incontro	<i>CAS – sala medici</i>
Periodicità dell'incontro e orario	<i>Mensile</i>
Modalità di refertazione	<i>cartella clinica (Trakcare)</i>
Descrizione sintetica del funzionamento	<i>Viene descritta la storia del paziente con presa visione degli esami biochimici-ormonali, morfologici e istologici e. Decisione collegiale sulla prescrizione di ulteriori esami e sul percorso terapeutico</i>
Descrizione del percorso assistenziale infermieristico	Le Infermiere presso il CAS effettuano al termine della prima visita CAS la presa in carico infermieristica. Saranno individuate le eventuali fragilità sociali, familiari (vedi modulo allegato "protezione famiglia") e psicologiche oltre alla compilazione del questionario G8 (vedi modulo allegato "G8"). Potranno essere programmati i consulti presso gli assistenti sociali, potrà essere attivato il progetto protezione famiglia e potranno essere richieste le visite psico-oncologiche

#### 3.2.2 Epidemiologia

Descrizione del bacino di utenza	Città di Torino e provincia
Numero di abitanti del bacino di utenza	ASL TO Città di Torino = 882.523
Distribuzione dei CAS nel bacino di utenza	AOU CdSS – CAS unificato presso il P.O. Molinette c/o ex Medicina d'Urgenza – piano terra – ingresso C.so Bramante 88/90
Distribuzione dei GIC nel bacino di utenza	AOU CDSS

	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLEARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 6 di 12

### 3.2.3 Descrizione sintetica dell'iter diagnostico

Condizione	Procedure	Modalità di prenotazione e sede	Tempi previsti di accesso
Sospetto di germinoma	Visita ambulatoriale/CAS	Medico di medicina Generale – DEMA e prenotazione presso il Ambulatorio di NeuroEndocrinologia o CAS <sup>1</sup>	90 gg
		Medico di Pronto Soccorso – invio diretto presso DS Endocrinologia o CAS <sup>1</sup>	Immediato
		Medico Specialista (endocrinologo, neurochirurgo neurologo o oculista) – DEMA e prenotazione presso Ambulatorio di NeuroEndocrinologia o, DS Endocrinologia o CAS <sup>1</sup>	30 gg Ambu 15-30 gg DS 30 gg CAS?
	RMN encefalo, regione sellare e parasellare con mdc	Prenotazione dal DS/DH Endocrinologia o DS COES tramite TrakCare presso Neuroradiologia <sup>2</sup>	15 gg
Germinoma accertato	Marcatori sierici	Prenotazione dal DS/DH Endocrinologia tramite TrakCare o accesso diretto presso <sup>3</sup> o DS COES <sup>1</sup>	2 gg
	Biopsia stereotassica	Prenotazione da SCU NeuroChirurgia presso <sup>4</sup>	7 gg
	Visita GIC	Prenotazione da specialista (Endocrinologo, NeuroChirurgo, RT) tramite Agenda track care – presso <sup>5</sup>	7 gg

- 1 Ambulatorio di NeuroEndocrinologia - (Prof. Ghigo) SGAS Via Cavour 31, 2° piano  
 SCU Endocrinologia Oncologica (Prof. Arvat) c/o CAS Centralizzato – Padiglione Pensionanti piano terra  
 SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo (Prof. Ghigo) DS Endocrinologia- Molinette- Padiglione Blu sottopiano  
 SCU Endocrinologia Oncologica (Prof. Arvat) c/o DS COES  
 2 SC Neuroradiologia (RM 3 T) – Palazzina Casa Suore piano terra  
 3 SC Laboratorio Analisi (Baldi e Riberi) – Palazzina Direzione Sanitaria piano terra  
 4 SC Neurochirurgia U reparto degenza – Palazzina Bellom-Pescarolo 1° piano  
 5 CAS Centralizzato - Palazzina Pensionanti piano terra

### 3.2.4 Descrizione sintetica dei trattamenti

Condizione	Procedure	Modalità di prenotazione e sede	Tempi previsti di accesso
Germinoma accertato	Neurochirurgia	Il GIC inserisce il pz in lista d'attesa per il ricovero ordinario tramite TrakCare - presso <sup>1</sup>	30 gg
	Chemioterapia	Il GIC prenota il ciclo di chemioterapia tramite TrakCare - presso <sup>2</sup>	15 gg
	Radioterapia	Il GIC prenota il trattamento tramite TrakCare - presso <sup>3</sup>	20 gg

- 1 SC Neurochirurgia U – Padiglione Bellom-Pescarolo 1° piano  
 2 SCU Endocrinologia Oncologica DH (Prof. Arvat) c/o COES  
 3 SC Radioterapia ambulatorio – Palazzina Radioterapia piano seminterrato

	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 7 di 12

### 3.2.5 Follow up

Procedura	Periodicità	Dove viene svolta
<b>Per pz guarito da GGCT</b>		
RMN encefalo	Ogni 12 mesi per i primi 3 anni, successivamente a giudizio clinico	Presso1
RMN rachide	Secondo giudizio clinico	Presso 1
Markers sierici	Ogni 12 mesi per 5 anni	Presso2 o 5
Visita RT	Ogni 12 mesi per i primi 5 anni	Presso3
Visita neuro-oncologica	Ogni 12 mesi per i primi 5 anni	Presso4 e 6
Visita endocrinologica (con esami di funzione ipofisaria basale)	Ogni 12 mesi	Presso5
Indagini ormonali di 2° livello	Secondo giudizio clinico	Presso5
<b>Per pz affetto da GGCT</b>		
RMN encefalo	Ogni 3 mesi per 1 anno. Dal 2° anno ogni 12 mesi	Presso1
RMN rachide	Ogni 3 mesi se nota disseminazione, in caso contrario ogni 6 mesi Dal 2° anno qualora indicato	Presso 1
Visita RT	Ogni 3 mesi	Presso3
Visita neuro-oncologica	Ogni 3 mesi	Presso4 e 6
Markers sierici	Ogni 3 mesi	Presso2 o 5
Visita endocrinologica (con esami di funzione ipofisaria basale)	Ogni 3 mesi per il 1° anno Dal 2° anno ogni 12 mesi	Presso 5
Indagini ormonali di 2° livello	Secondo giudizio clinico	Presso 5
<b>Pz affetto da ipopituitarismo ad insorgenza improvvisa (non lesioni evidenti ad RMN)</b>		
RMN encefalo	Ogni 3 mesi per 1 anno Dal 2° anno ogni 12 mesi per i primi 3 anni e successivamente a giudizio clinico	Presso1
Markers sierici	Ogni 3 mesi	Presso2 o 5
Visita endocrinologica (con esami di funzione ipofisaria basale)	Ogni 3 mesi per il 1° anno Dal 2° anno ogni 12 mesi	Presso5
Indagini ormonali di 2° livello	Secondo giudizio clinico	Presso5

- 1 SC Neuroradiologia (RM 3 T) – Palazzina Casa Suore piano terra  
SC Radiologia 3 U (prof. Righi) – Palazzina Clinica Medica piano seminterrato
- 2 SC Laboratorio Analisi (Baldi e Riberi) – Palazzina Direzione Sanitaria piano terra
- 3 SC Radioterapia ambulatorio – Palazzina Radioterapia piano seminterrato
- 4 SC NeuroOncologia – Padiglione Neuroscienze piano terra
- 5 SC Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo U (Prof. Ghigo) DS - Molinette- Padiglione Blu sottopiano  
SC Endocrinologia Oncologica U (Prof. Arvat) - Padiglione COES piano terra  
Ambulatorio di NeuroEndocrinologia (Prof. Ghigo) - SGAS Via Cavour 31, 2° piano
6. SC Neurochirurgia U ambulatorio – Padiglione Neuroscienze piano terra

#### Altre procedure correlate al follow up

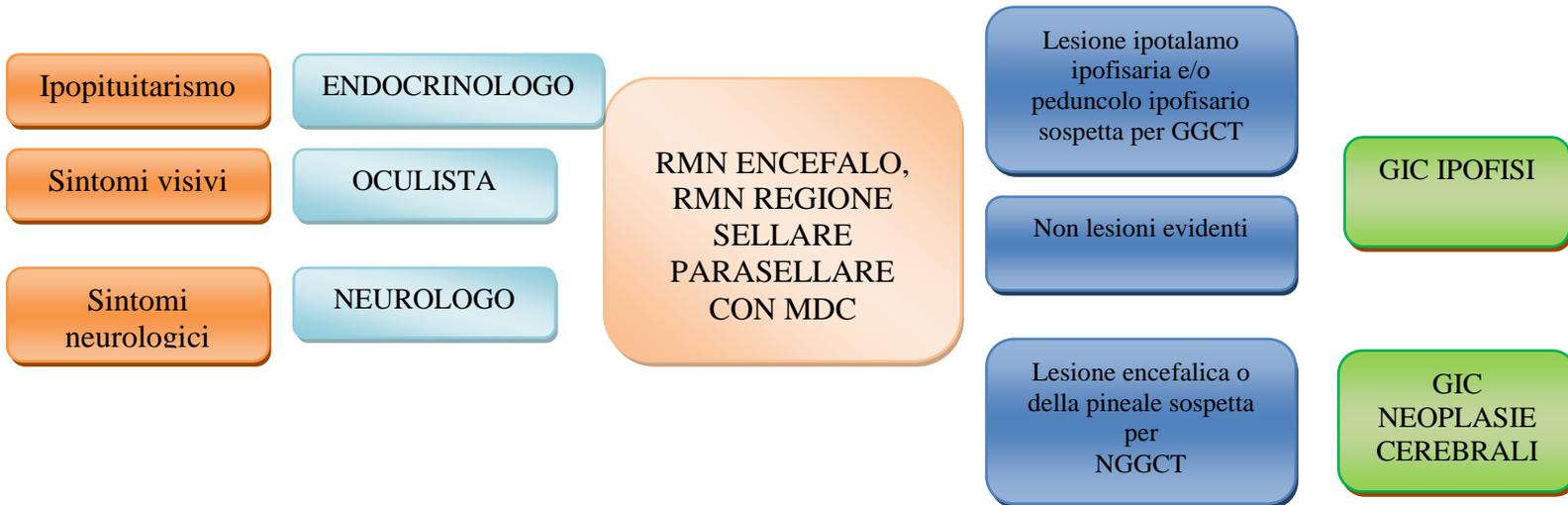
<b>Consegna lettera informativa per il curante con le indicazioni sulle procedure indicate</b>	<i>SI</i>
<b>Consegna lettera informativa per il paziente all'inizio e/o al termine del follow up specialistico</b>	<i>SI</i>
<b>Consegna della programmazione del follow up</b>	<i>SI</i>
<b>Disponibilità alla valutazione urgente in caso di sospetto diagnostico e modalità di contatto diretto con il centro specialistico</b>	<i>SI</i>

	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 8 di 12

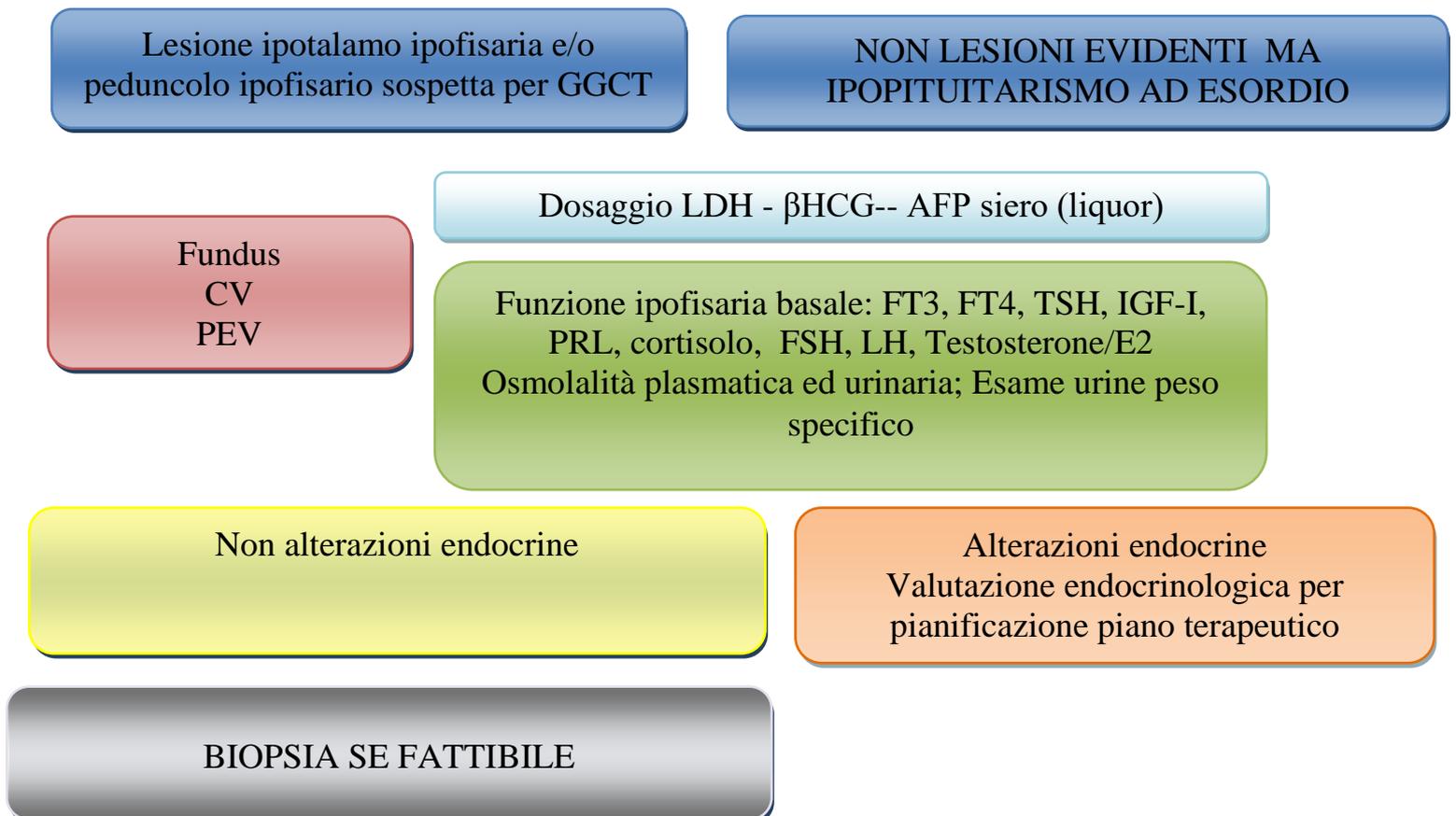
### 3.3 Diagramma di flusso

Flow chart diagnostica di lesione espansiva del peduncolo/sospetto germinoma. Sospetta lesione della pineale, ipotalamica o lesione del peduncolo ipofisario

#### 3.3.1 Step 1 segni e sintomi sospetti per lesione ipotalamo/peduncolo



#### 3.3.2 Step 2



	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 9 di 12

**3.3.3 Step 3 Conferma bioptica di tumore germinale sellare parasellare o con markers francamente patologici (esclusa eziologia gonadica)**

Lesione ipotalamo ipofisaria e/o peduncolo ipofisario (GGCT)  
Diagnosi istologica o marcatori diagnostici

VISITA GIC  
programmazione piano di cura

Visita chirurgica  
(debulking? Possibilità di  
resezione completa R0?)

VISITA RT  
programmazione piano di  
cura

Visita neurooncologica  
(CHT neoadiuvante?)

**3.3.4 Step 5 Follow up paziente guarito**

Lesione ipotalamo ipofisaria e/o peduncolo ipofisario (GGCT)

RMN ENCEFALO ogni 12 mesi per i primi 3 anni, successivamente a giudizio  
clinico  
RMN rachide (se note lesioni alla diagnosi) a giudizio clinico

Markers sierici (LDH, alfaFP,  $\beta$ HCG) annuali per 5 anni

VISITA RT ogni 12 mesi  
per i primi 5 anni

Visita neurooncologica  
ogni 12 mesi per i primi 5  
anni

Visita endocrinologica annuale con esami di funzione ipofisaria basale; indagini  
ormonali di II livello a giudizio clinico

	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina <b>10</b> di <b>12</b>

### 3.3.5 Step 4 Follow up

Lesione ipotalamo ipofisaria e/o peduncolo ipofisario (GGCT)

Ipopituitarismo ad insorgenza improvvisa  
Non lesioni evidenti a RMN

I ANNO: RMN ENCEFALO ogni 3 mesi  
RMN RACHIDE ogni 3 mesi se nota disseminazione,  
in caso contrario 6 mesi

Dal II ANNO dopo trattamento RMN ENCEFALO ogni 12 mesi; RMN RACHIDE qualora indicato

I ANNO  
RMN ENCEFALO ogni 3 mesi

Dal II ANNO a cadenza annuale nei primi 3 anni e successivamente a giudizio clinico

VISITA RT ogni 3 mesi

Visita neurooncologica ogni 3 mesi

Markers siero LDH –  $\beta$ HCG- AFP ogni 3 mesi

I anno:  
Visita endocrinologica ogni 3 mesi con esami di funzione ipofisaria basale; indagini ormonali di II livello a giudizio clinico

Dal II anno:  
Valutazioni endocrinologiche annuali salvo diversa indicazione clinica con esami di funzione ipofisaria; indagini ormonali di II livello a giudizio clinico

	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 11 di 12

### 3.4 Attività

#### 3.4.1 Sospetto diagnostico (Flow chart, step 1-2)

In caso di sintomatologia endocrina o neurologica o oculare il paziente affersce a neuroendocrinologo o neurologo o oculista per valutazione clinica e programmazione di RMN encefalo e 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 esami radiologici negativi e presenza di sola sintomatologia endocrina (ipopituitarismo di vario grado) prosegue con follow up neuroendocrinologico secondo modalità già previste per ipopituitarismo parziale o globale e con rivalutazione a 3 – 6 mesi radiologica con RMN con mdc e successivo follow up radiologico individualizzato se non comparsa di lesioni. In tal caso indicato dosaggio marcatori sierici (LDH,  $\beta$ HCG e AFP) 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 ( $\beta$ HCG + AFP) 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.

#### 3.4.2 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 citoreducente 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).

#### 3.4.3 Follow up (FLOW CHART step 4)

Follow up clinico, endocrinologico, neuro-oncologico, radiologico con RMN encefalo ogni 3 mesi nel primo anno da effettuare sia dopo RT (associata o meno a CHT) sia nel caso di ipopituitarismo di recente comparsa in assenza di dati clinico/anamnestici/radiologici che giustifichino le alterazioni ormonali. Il controllo radiologico ravvicinato anche in assenza di lesioni evidenti a RMN deve essere comunque proposto nel percorso diagnostico/terapeutico per la possibilità di comparsa di lesioni radiologiche a distanza anche di molti mesi dall'esordio della sintomatologia endocrina.

Follow up radiologico successivo al primo anno a cadenza annuale con RMN encefalo mirata su area sellare; RMN rachide in casi selezionati sulla base dei dati alla diagnosi.

Indicato proseguo di follow up periodico neuro-oncologico ed endocrinologico a lungo termine per gestione effetti collaterali delle terapie ed eventuali complicanze long term di terapie chirurgiche, radio e chemioterapiche con controllo annuale funzionalità ipofisaria basale in toto e test dinamici a giudizio del centro endocrinologico e come da programma PDTA ipopituitarismo. I pazienti con germinomi sellari – parasellari andranno comunque seguiti long life per il rischio delle complicanze sistemiche da chemioterapia in base ai programmi delle supportive care for cancer survivors diversificati in base agli schemi chemioterapici utilizzati e per il rischio di seconda neoplasia correlato a modalità e dose erogata delle terapie radianti (Acarya 2014, Children's Oncology Group 2013, NCCN AYA Guidelines 2.2015)

Per l'elevato rischio di infertilità è indicata la criopreservazione dei gameti (in caso di RT cranio-spinale o CHT, Brandes 2000) mentre in caso di RT esclusivamente encefalica l'infertilità imputabile a ipogonadismo secondario può essere

	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina <b>12</b> di <b>12</b>

trattata con la terapia sostitutiva ipofisaria (gonadotropine) con schemi sovrapponibili a quelli utilizzati in deficit ipofisario gonadico da altre cause.

### 3.5 Responsabilità

Il CAS assicura la presa in carico del paziente oncologico e la pianificazione degli esami di conferma diagnostica e di staging in ogni stadio di malattia. Effettuata la sintesi di questo percorso invia il paziente con la documentazione completa al GIC. Gli specialisti che possono effettuare visita CAS sono tutti i clinici coinvolti nel GIC.

Il GIC definisce la terapia da effettuare in seguito a discussione collegiale, in accordo con il PDTA definito ed il performance status del paziente.

La responsabilità dell'attuazione della attività descritte è attribuita a tutte le figure professionali componenti il GIC ad ognuna secondo le proprie competenze professionali specifiche.

#### Matrice delle responsabilità

Attività Attori	Responsabile amministrativo CAS	Responsabile infermieristico CAS	Responsabile medico CAS	Referenti medici GIC	Referenti infermieristici GIC
Prenotazioni CAS	<b>R</b>				
visita CAS		<b>C</b>	<b>R</b>	<b>C</b>	
Presa in carico infermieristica CAS		<b>R</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>
Conferma diagnostica		c	R	R	c
stadiazione		<b>C</b>	<b>R</b>	R	c
Visita GIC		c	<b>C</b>	R	<b>C</b>
Convocazione pazienti valutati al GIC per presa in carico				<b>C</b>	<b>R</b>

**R** = Responsabile **C** = Collabora

### 3.6 Bibliografia, Fonti e Riferimenti

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

	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina <b>13</b> di <b>12</b>

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

### 3.7 Aspetti etici

Il presente documento permette di definire un approccio integrato e multidisciplinare al trattamento dei pazienti adulti affetti da germinoma dell'area sellare-parasellare che tenga comunque conto sia delle diverse situazioni cliniche che delle aspettative dei paziente in termini di guarigione ma sempre con attenzione alla qualità di vita. In caso di protocolli sperimentali ogni procedura sarà sottoposta al comitato etico interaziendale al fine di garantire la miglior pratica clinica con le migliori garanzie di sicurezza sia in termini di efficienza che di efficacia.

	<b>GERMINOMA DELL'AREA SELLARE-PARASELLARE (Adulto)</b>	PDTA.A909.E027	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina <b>14</b> di <b>12</b>

#### 4. STRUMENTI DI GESTIONE DEL DOCUMENTO

##### 4.1 Documenti correlati

Non applicato.

##### 4.2 Monitoraggio

###### 4.2.1 Attività di controllo

Periodicamente saranno valutati indicatori indiretti della applicazione del presente PDTA al fine di valutare la corretta attuazione delle attività indicate e le eventuali criticità presenti nel presente percorso diagnostico-terapeutico.

###### 4.2.2 Indicatori

<i>indicatore</i>		<i>N/D</i>	<i>fonte dati</i>	<i>responsabile</i>	<i>Standard</i>
Percentuale di pazienti affetti da germinoma presi in carico al CAS	<b>N</b>	Numero di pazienti presi in carico al CAS	Database	Coordinatore GIC	≥ 90%
	<b>D</b>	Numero di accessi ambulatoriali per germinoma	Database	Coordinatore GIC	
Percentuale di pazienti affetti da germinoma discussi in riunione GIC	<b>N</b>	Numero di accessi al GIC	Database	Coordinatore GIC	≥ 90%
	<b>D</b>	Numero di pazienti affetti da germinoma presi in carico al CAS	Database	Coordinatore GIC	

##### 4.3 Modalità di implementazione

Sarà cura di tutti i partecipanti al gruppo di lavoro che ha provveduto alla stesura del presente documento diffonderlo all'interno delle strutture sanitarie aziendali di appartenenza.

Il presente PDTA sarà inviato a tutti i membri del GIC sopra elencati e sarà pubblicato sul portale Aziendale e della Rete Oncologica regionale.

#### 5. ALLEGATI

##### 5.1 Moduli

Non applicato.

##### 5.2 Schede

Non applicato.