

Germinoma intracraneal con lesiones simultáneas en las regiones pineal y supraselar: Consideraciones diagnósticas y terapéuticas.

Dr. Bolívar A. Cárdenas (1)

Dr. Iván X. Mena (1)

Dr. José V. Váscquez (1)

Dra. Nancy M. Cárdenas (2)

(1) Servicio de Neuro-Oncología

Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", ION-SOLCA

(2) Servicio de Neurología

Hospital de Niños "Alejandro Mann", Junta de Beneficencia de Guayaquil

Abstracto

Los germinomas son los tumores intracraneales de células germinales más frecuentes. Los germinomas comprometen el 65% de este tipo de tumores y representan una forma menos maligna. Ésta neoplasia constituye aproximadamente el 0.1% al 3.4% de todas las neoplasias intracraneales. Su origen embriológico continúa sin conocerse con exactitud. El noventa y cinco por ciento se originan en la región del tercer ventrículo a lo largo de un eje, desde la cisterna supraselar en un 48%, hacia la región pineal en un 37%, el compromiso en ambas regiones, secuencialmente ó simultáneamente es raro, solamente en un 6%. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización del tumor y podrían comprometer la función endócrina, hipotalámica, visual y cognoscitiva. Presentamos dos casos de germinoma intracraneal con lesiones simultáneas en las regiones supraselar y pineal, y revisamos aspectos clínicos, métodos de diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Palabras claves: Tumor intracraneal de células germinales. Germinoma. Tomografía computada. Imagen por resonancia magnética. Radioterapia.

Introducción

Los tumores intracraneales de células germinales

Correspondencia y Separatas

Dr. Bolívar A. Cárdenas

Servicio de Neuro-Oncología, ION SOLCA

Avda. Pedro Menéndez Gilbert

Ciudadela La Atarazana

P.O. Box: 5255 6 3623

Guayaquil - Ecuador

Tel.: 288-088 Fax: (593-4) 287-151

© Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

Abstract

Germinomas are the most common intracranial germ cell tumor. Germinomas comprise 65% of this type of tumor and represent a less malignant form. This neoplasm constitutes approximately 0.1% to 3.4% of all intracranial tumors. The embryologic origin remains a mystery. Ninety-five percent of germinomas arise in the region of the third ventricle, along an axis from the suprasellar cistern (48%) to the pineal region (37%), involvement of both sites, either sequentially or simultaneously, occurred rarely (6%). Clinical presentation depends on tumor location and may involve endocrine, hypothalamic, visual and cognitive dysfunction. We report two cases of patients with germinomas with simultaneous lesions in both the suprasellar and pineal regions and review on the clinical presentation, means of diagnosis, treatment and outcome of this rare treatable neoplasm.

Key words: Intracranial germ cell tumor. Germinoma. Computed tomography. Magnetic resonance imaging. Radiotherapy.

(TCG) son un grupo heterogéneo de lesiones, que en orden ascendente de malignidad incluyen: germinomas, teratomas, carcinomas de células embrionarias, tumores del seno endodérmico y coriocarcinomas (1-3). Los germinomas son los TCG más frecuentes. La revisión efectuada por Jennings (4), reporta 253 germinomas (65%), entre 389 TCG revisados.

Ocupan del 0.1 al 3.4% de todas las neoplasias intracraneales (4-7). Existe una considerable variación geográfica entre los germinomas de las series occidentales y orientales. Shinoda reporta una incidencia del 0.3% al 9.4% de germinomas en Japón (4-7). Existe un predominio del sexo masculino de 1.88:1, con una tendencia femenina hacia la localización supraselar en un 75%, mientras los varones presentan un compromiso pineal en un 65% (4).



El 95% de los germinomas se originan en la línea media, en la proximidad del tercer ventrículo, a lo largo de un eje desde la cisterna supraselar (48%) hacia la glándula pineal (37%), el compromiso secuencialmente o simultáneamente, ocurre raramente en un 6% (4,8,9). La región de los ganglios de la base y el tálamo corresponden a la tercera localización más común (10).

Su origen embriológico se desconoce, teorías actuales describen que estas lesiones, surgen a partir de restos de células germinales pluripotenciales que han migrado en forma anómala durante la embriogénesis y se localizan principalmente en la línea media (11-12).

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y progresión tumoral. Los hallazgos clínicos más comunes en los pacientes con germinoma supraselar, son diabetes insípida, alteraciones visuales, o disfunción hipotalámica-hipofisaria. Los tumores de la región pineal, independientemente de su histología, pueden producir síntomas por tres posibles mecanismos; aumento de la presión intracraneal por hidrocefalia, compresión directa del tronco cerebral o cerebelo, y disfunción endócrina.

El diagnóstico de los germinomas se efectúa mediante la combinación de radiología, marcadores tumorales, citología del líquido cefalorraquídeo (LCR), y principalmente por confirmación histológica.

Los marcadores tumorales alfafetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica fracción beta (bHCG), son específicos para los tumores malignos de células germinales, y su estudio, tanto en suero como en LCR, es un procedimiento obligado en todos los pacientes con sospecha de este tipo de tumor (13-15). La fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) es otro marcador asociado con los germinomas (7,15). La ausencia de AFP y bHCG, debe ser interpretada con cautela, porque esto no excluye la presencia de un germinoma (16).

Históricamente, el intento de extirpar tumores situados en la pared posterior del tercer ventrículo o en la región pineal, implicaba un 25 a un 75% de riesgo de muerte asociada a la intervención (4). Esto motivó que las indicaciones para la resección quirúrgica fueran restringiéndose progresivamente hacia lesiones aparentemente benignas no radioquimiosensibles, o la hidrocefalia progresiva a pesar de una derivación ventrículo-peritoneal funcionante (4,7). Los avances en la técnica microquirúrgica y de neuroanestesia han cambiado totalmente este concepto en la actualidad.

El germinoma es la neoplasia del tipo histológico más radiosensible, de todos los tumores cerebrales malignos, presenta una rápida regresión y tasas de supervivencia a 5 años del 70 al 100% (18-21).

A pesar de la eficacia del tratamiento con radioterapia

(RT) en los germinomas, la quimioterapia con esquemas basados en platino, es altamente sensible en este tipo de tumor, consiguiendo un elevado índice de respuestas completas tanto en regímenes combinados previos a la RT como en la recurrencia de la enfermedad (22-23).

Se reportan dos casos, con lesiones simultáneas en la región pineal y supraselar, y revisamos la literatura con énfasis en la presentación, consideraciones diagnósticas, tratamiento y pronóstico.

Material clínico

El Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" es el mayor centro de referencias en el país para el estudio y tratamiento de pacientes con neoplasias. Dos pacientes con germinomas de localización no frecuente fueron referidos para su evaluación y manejo.

Caso I

Masculino de 19 años de edad previamente sano, valorado por un cuadro clínico de un año de evolución caracterizado por náusea, vómito, poliuria y polidipsia de un año de evolución. Cuatro meses previos al ingreso, presentó cefalea, disminución progresiva en la agudeza visual y diplopia. La exploración neurológica objetivó un síndrome de Parinaud, y el examen fundoscópico una ingurgitación venosa leve con borramiento de los discos en lados nasales y ausencia de pulso venoso. La tomografía computarizada (TC) simple y contrastada evidenció un proceso expansivo heterogéneamente hiperdenso con calcificaciones y un componente quístico, localizado en la región tálamo-pineal hacia la izquierda, produciendo una dilatación ventricular supratentorial (Figura No. 1). El cuadro clínico de hidrocefalia hipertensiva fue resuelto con la colocación de un sistema de derivación de LCR ventrículo-peritoneal. La Imagen por Resonancia Magnética (IRM), en cortes axiales y sagitales potenciados en T1, T2 y densidad de protones, y reforzada con gadolinio, adicionalmente mostró, lesiones en el quiasma óptico, tallo pituitario e hipotálamo (Figura No. 2). Los niveles de AFP y bHCG fueron normales así como la citopatología del LCR, obtenida mediante punción lumbar. El paciente no aceptó el tratamiento quirúrgico de la neoplasia, y fue remitido para tratamiento primario con RT. Posterior a la RT, el paciente presentó una involución casi completa de su sintomatología, y las TC realizadas a los cuatro y doce meses posteriores evidencian la resolución de la lesión.

Figura No. 1

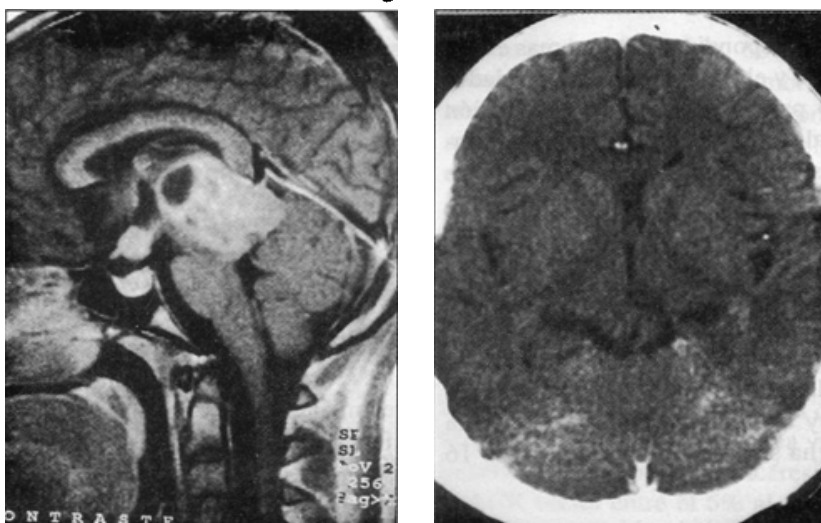


Figura No. 1. Caso 1. IRM en plano sagital (izquierda), pre-RT, potenciada en T1 (TR450/TE15) reforzada con gadolínico la cual muestra una lesión heterogéneamente hiperintensa con un componente quístico en la región pineal. también se visualizan lesiones de la mismas características en el quiasma óptico, tallo pituitario y piso del tercer ventrículo. TC contrastada post-RT (derecha) que muestra la resolución de la lesión.

Figura No. 2

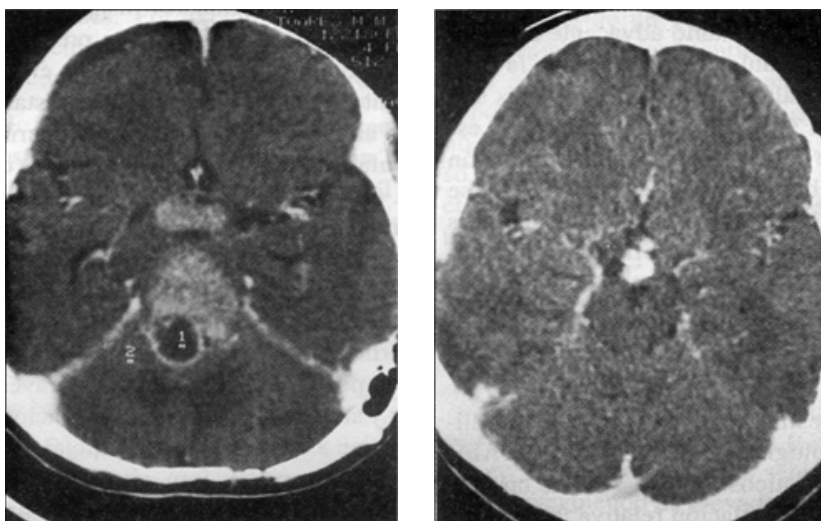


Figura No. 2. Caso 2. TC contrastada pre-RT (izquierda) que muestra dos lesiones homogéneamente hipercaptante en las regiones pineal y supraselar. TC contrastada post-RT (derecha) que evidencia la resolución de las lesiones.

Caso 2

Femenino de 10 años de edad sin antecedentes previos conocidos, remitida desde otro centro hospitalario, con confirmación histopatológica de germinoma de la región pineal. La exploración neurológica objetivó un síndrome de Parinaud. La TC realizada en el Instituto evidenció una extensión tumoral a lo largo de la línea media hacia la región supraselar. La paciente fue remitida al Servicio de Radioterapia. La resolución de la lesión se evidencia mediante una TC realizada a los doce

meses posteriores al tratamiento.

Discusión

Los germinomas representan el 65% de los TCG (4). Ocupan el 0.1% al 3.4% de todas las neoplasias intracraniales (5-7). La incidencia de germinomas en Japón excede ampliamente a la encontrada en otras naciones. El estudio efectuado por Sano et al (24), mostró que de los 20.192 tumores cerebrales, publicados en Japón desde



1969 a 1978, el 2.7%, correspondió a germinomas en todos los grupos de edades, y el 7.8% a tumores en edades pediátricas. Así como parece existir una predilección por ciertos grupos raciales, existe una tendencia a desarrollarse en el sexo masculino con un predominio sobre el femenino de 1.88:1, sin embargo algunos estudios demuestran igual distribución para estas neoplasias localizadas en la región supraselar (4). El germinoma es más común en la adolescencia temprana, alrededor de la pubertad, pero puede presentarse en cualquier momento durante la juventud. El 26% se presenta entre los 10 a 12 años de edad, el 68% entre los 10 a 21, el 95% antes de los 27, y solamente el 11% se presenta antes de los 9, aunque ha sido reportado un caso de 16 meses de edad (25).

El origen embriológico continúa sin conocerse con exactitud, teorías actuales describen que estas lesiones, surgen a partir de restos de células germinales pluripotenciales que han migrado en forma anómala durante la embriogénesis, y se localizan en la línea media (11-12). Para comprender este fenómeno, es necesario demostrar la existencia de una relación interna ontogénica, sináptica y funcional entre el hipotálamo adyacente a la cisterna supraselar y a la glándula pineal. Durante la neuroembriogénesis, el hipotálamo ventral y la epífisis son identificables a los 35 a 38 días. La maduración de estas estructuras coincide con la fase mayor de migración de células germinales humanas (26-27). Los TCG se originan adyacentes a los centros diencefálicos, centros reguladores de la actividad gonadotrofica. Las gonadotrofinas se encuentran implicadas en la patogenia de los TCG, no solamente en la determinación de su lugar de origen, pero también como inductores carcinogénicos (28-29).

Se ha realizado un esfuerzo considerable, para utilizar biomarcadores serológicos como la bHCG y AFP, como indicadores diagnósticos no invasivos de histología tumoral. Existe una correlación relativa, aunque no absoluta entre los marcadores en el suero y en el LCR, y la categoría histológica tumoral. Los niveles de bHCG se encuentran ocasionalmente elevados en los germinomas, mientras los de AFP raramente lo hacen. La AFP es usualmente más específica para las neoplasias altamente malignas, y la bHCG se encuentra asociada a las más benignas aunque se los puede encontrar en las neoplasias malignas (30). Penley et al (31), recientemente han propuesto que los niveles de AFP no deben solicitarse, sino el índice (AFP sérico/LCR) / (albúmina sérica/LCR), con un valor superior a 1.42 indicando, síntesis total de AFP en el SNC. Edwards et al (32), afirman que los marcadores biológicos no se encuentran elevados en el 10 al 20% de los TCG más malignos. Es controversial si la producción de bHCG ocasionada por un

germinoma altera el pronóstico del paciente. La presencia de estos biomarcadores se considera como un signo de mal pronóstico en pacientes con TCG testicular y podría ser también para las lesiones intracraneales germinales malignas (30).

Los hallazgos clínicos más comunes asociados a los pacientes con germinoma corresponden a diabetes insípida (41%), alteraciones visuales (33%), y disfunción hipotalámica-hipofisaria (33%) (4). La disfunción neuroendócrina incluye retraso o regresión del desarrollo sexual (16%), hipopituitarismo (16%), alteraciones en el crecimiento (9%) y pubertad precoz (5%) (33). Las manifestaciones clínicas menos comunes asociadas a estas neoplasias son: hidrocefalia (21%), alteración en el sensorio (15%), síndrome de Parinaud (14%), signos de tracto piramidal (14%), ataxia (9%), diplopia (10%), convulsiones (3%), coreoatetosis (2%), demencia (2%), y psicosis (1%) (4). Los tumores de la región pineal generalmente se presentan clínicamente con el síndrome de Parinaud e hidrocefalia, los germinomas de localización supraselar debutan con alguna endocrinopatía, alteraciones visuales y diabetes insípida. La diabetes insípida con poliuria y polidipsia se presenta en el 93% de los germinomas supraselares y en el 41% independientemente de su localización (30). Estas neoplasias presentan una incidencia mayor de endocrinopatía que los craneofaringiomas (34). Los pacientes descritos por Ono et al. (10) con neoplasias localizadas en el tálamo y en los ganglios de la base, se presentan con hemiparesia (100%), alteraciones mentales (63%), aumento de la presión intracraneal (38%), y distonía progresiva con movimientos involuntarios (25%). Jennings et al (4), en su revisión, afirman que los germinomas intracraneales se diseminan, por infiltración directa o a través de la vía ventricular y subaracnoidea. Las localizaciones distantes corresponden a seno cavernoso, hipotálamo, ganglios de la base, septum pellucidum, sistema ventricular cerca del foramen de Monro y trigono del ventrículo lateral, región parietal, vermis cerebeloso, lóbulo frontal y región paraventricular (4). Poon et al (35), describen que la sintomatología asociada a la localización en el seno cavernoso se presenta con cefalea, disminución de la agudeza visual, paresia del tercer nervio craneal y oftalmoplejía completa. Otras localizaciones raras han sido descritas, en fosa posterior y mesencéfalo (25).

Se han descrito dos desórdenes genéticos asociados a los germinomas, el síndrome de Klinefelter y el síndrome de Lange (4), y un caso de un escolar de 9 años de edad portador de un germinoma localizado en los ganglios basales asociado a síndrome de Down ha sido publicado (9).

Actualmente las exploraciones de neuroimagen

(IRM y TC), no permiten realizar un diagnóstico de certeza, necesitando la confirmación por estudio de histopatología. La revisión efectuada por Ganti et al (36), describe las características de estas neoplasias en TC, mostrando que el 94% de los germinomas presentan un patrón de densidad discretamente mayor que el parénquima cerebral en la fase simple, el 88%, una moderada o marcada captación homogénea de contraste, el 38% una calcificación prominente y el 32%, presentan siembra meníngea y ependimaria. Los quistes, que pueden encontrarse, consisten generalmente en exudados o necrosis. El reforzamiento tenue posterior a la administración del medio de contraste endovenoso es poco frecuente, y la ausencia de reforzamiento sugiere otro tipo de lesión (37). Los germinomas y los tumores del parénquima pineal (TPP): pineoblastomas, pineocitomas y tumores de células mixtas, comparten en general las mismas características, pudiendo presentar ambos calcificaciones, pero son más frecuentes en los TPP. A diferencia de los germinomas, los teratomas se distinguen claramente del parénquima cerebral porque no captan contraste, pueden ser quísticos o pueden presentar depósitos de calcio nodulares o lineales. Por lo tanto presentan un patrón en mosaico, de densidad media, con áreas irregulares de captación de contraste y calcificaciones (36).

En IRM la señal de los germinomas es isointensa con respecto a la sustancia blanca normal en T1 con TR prolongado y discretamente hiperintensa en T2 con TR prolongado. El uso del contraste con gadolinio tampoco ha proporcionado un aumento en la especificidad diagnóstica, pero su importancia radica, en la información con respecto a la localización con relación al tercer ventrículo, su extensión lateral y supratentorial, el grado de compromiso con el tronco cerebral y finalmente, su relación con el sistema venoso profundo.

Los germinomas son generalmente de consistencia blanda y de color gris-rosado. La mayoría son friables pero podrían tener una consistencia granular. Las hemorragias focales no son comunes. No se encuentran bien definidos en la región pineal, e infiltran estructuras adyacentes como la lámina cuadrigeminal, la comisura posterior, el tálamo y el techo del tercer ventrículo. Se distinguen por la presencia de dos tipos de células características: las células primitivas germinales y los linfocitos (5).

El germinoma es la neoplasia de tipo histológico más radiosensible, de todos los tumores cerebrales malignos, presenta una rápida regresión y unas tasas de supervivencia a 5 y 10 años del 85 al 100% post tratamiento (18-21). El volumen apropiado de Sistema Nervioso Central (SNC), a tratar es todavía tema de debate, y las pautas habituales no han estado nunca sujetas a estudios

aleatorios definitivos (9). Se han empleado generalmente campos que abarcan la tumoración, y al menos el sistema ventricular, aunque en la práctica, la tendencia general supone la irradiación completa del cerebro (30Gy), más una sobreimpresión en el lecho tumoral hasta llegar a una dosis aproximada de (50Gy) (9,37).

La irradiación al eje raquídeo se ha venido realizando en este tipo de tumores, en la actualidad, algunos autores (9,17,21,37,38) recomiendan, que esta opción debe reservarse para: a) lesiones con invasión leptomeningea demostrada por citología, IRM, o TC, b) lesión intracraneal extensa, c) focos múltiples de tumor, d) casos con siembra ventricular o meníngea y, e) en la diseminación subaracnoidea durante la excéresis tumoral. La invasión al LCR oscila entre el 6% al 85% de los pacientes con germinoma (4). En tales situaciones, las dosis oscilan entre 36 y 45Gy (21,37).

Aunque los germinomas intracraneales, se diseminan poco fuera del SNC, existen reportes de casos de metástasis distales, la mayoría de lesiones pineales. Debido a que las metástasis pineales predominan, la metástasis extracraneal de un germinoma supraselar debe sugerir que el tumor original contiene focos de elementos de células germinales más malignas. Las localizaciones de depósitos incluyen el pulmón, riñón, vejiga, mediastino, nódulos linfáticos paratraqueales, mama, peritoneo, hueso, piel, estómago, mesenterio y diafragma (4). Martin et al (39) reportó un caso de metástasis pulmonar única, tres años posteriores al diagnóstico y tratamiento de un germinoma selar. Se ha reportado la diseminación simultánea por vía hematológica y subaracnoidea en un paciente con germinoma pineal que desarrolló metástasis en fémur y depósitos extensos en el peritoneo (DVP) (40).

A pesar de la eficacia del tratamiento con RT en los germinomas, la quimioterapia (QT) con esquemas basados en platino es altamente sensible en este tipo de tumor, consiguiendo un elevado índice de respuestas completas tanto en regímenes combinados previos a la RT como en recidivas. La QT está siendo introducida en tratamientos combinados con RT con la intención de disminuir las dosis de irradiación preservando las tasas de respuesta y sobrevida. Para muchos autores, el tratamiento del germinoma basado en una primera línea con QT seguida por RT a dosis bajas constituye una alternativa ventajosa (22,23). Allen et al (23) revisaron 11 pacientes con germinomas, en este estudio los pacientes que obtuvieron remisión completa con QT consistente en carboplatino recibieron posteriormente RT a dosis inferiores, el 70% obtuvieron remisión completa solamente con QT, y el 100% después de finalizar el tratamiento.

La cirugía se extiende más allá de proveer un diagnóstico histológico, existiendo una apreciación en au-



mento del valor de la excéresis agresiva para mejorar el pronóstico del paciente. La determinación de la histología del tumor es el procedimiento inicial realizado por la mayoría de unidades neuroquirúrgicas en el mundo, excepto en Japón, en donde la práctica común de todo tumor localizado en la región pineal sugestivo de germinoma, es recibir inicialmente un test de radiación (20Gy) (41). Recordemos la elevadísima incidencia de germinomas en Japón. Es ilustrativo el estudio efectuado por Linstadt et al (38), quienes revisaron 33 pacientes con germinoma intracraneal, demostrando la importancia del diagnóstico histológico, el 73% de los pacientes con sospecha de germinoma pero sin confirmación histológica estaban vivos a los 5 años tratados empíricamente solamente con RT. Sin embargo, el 100% de los germinomas confirmados histológicamente mediante biopsia estereotáxica permanecían vivos tras el mismo periodo.

Dearvaley et al (19), mostraron que solamente el 61% de las lesiones sugestivas de germinoma por imagen lo son realmente. Bruce et al (14), recomiendan un abordaje quirúrgico agresivo para propósitos diagnósticos y terapéuticos, reservando la biopsia estereotáxica para pacientes con alta morbilidad pre-existente, tumores invasivos o en casos que existe diseminación tumoral. La revisión efectuada por Kreth et al (42), incluye a pacientes con lesiones pineales en quienes se realizó biopsia estereotáxica guiada por TC, analiza múltiples factores y concluye que el procedimiento es útil solo en manos con gran experiencia y que el seguimiento de las lesiones benignas es necesario para una confirmación definitiva de la exactitud del diagnóstico. La instrumentación endoscópica, más segura para algunos cirujanos (19), permite realizar la verificación histológica y la resolución de la hipertensión intracraneal simultáneamente.

Bruce et al (14), sugieren un plan de manejo general, que lo hemos adoptado en nuestro servicio, aplicable a todo paciente portador de un proceso expansivo en la región pineal (Tabla 1).

Tabla No. 1.

Enfermos con neoplasia en la región pineal

- IRM contrastada, atención en enfermedad multicéntrica en vías de LCR.
- Niveles de AFP, bHCG en suero y LCR.
- Citopatología en LCR.
- Función pituitaria y oftalmológica.

Bruce JN. (14). Plan general de valoración de tumores en la región pineal.

Conclusiones

En la región pineal pueden originarse tumores astrocíticos, de células del parénquima pineal y de células germinativas. Los únicos tumores de línea media, que se originan siguiendo un eje desde la región pineal hacia la región supraselar son los de células germinativas. La confirmación histopatológica es fundamental para la planificación del tratamiento. En los dos casos que presentamos, solamente un paciente tuvo diagnóstico histológico. En ambos casos se obtuvo una remisión completa de su lesión, posterior al tratamiento completo programado por el servicio de Radioterapia. A la vista del seguimiento todavía temprano, los resultados obtenidos en estos pacientes abren importantes expectativas en el manejo de estos tumores, que deberemos definirlos mejor en estudios futuros.

Bibliografía

- 1.- Brodeur GM, Howarth CB, Pratt CB, et al. Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents. *Cancer* 1981; 48:1890-1898.
- 2.- Hadju SI. Pathology of germ cell tumors of the testis. *Semin Oncol* 1979; 6:14-25.
- 3.- Mostofi FK. Pathology of germ cell tumors of the testis. A progress report. *Cancer* 1980; 45:1735-1754.
- 4.- Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors. *J Neurosurgery* 1985; 63:155-167.
- 5.- Rudolph AM, Hoffman JE: *Pediatrics*. 18th ed. East Norwalk, Conn: Appleton & Lange:1987.
- 6.- Buchfelder M, Fahlbusch M, Walther M, et al. Endocrine disturbances in suprasellar germinomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 120:337-342.
- 7.- Shinoda J, Miwa Y, Sakai N, et al. Immunohistochemical study of placental Alkaline phosphatase in primary intracranial germ-cell tumors. *J Neurosurgery* 1985; 63:733-739.
- 8.- Sugiyama K, Uozumi T. Intracranial germ-cell tumor with synchronous lesions in the pineal and suprasellar regions. *Surg Neurol* 1992; 38:114-120.
- 9.- Batzdorf U, Selch HT, Black KL. Brain tumors. In: Haskell CM, ed. *Cancer treatment*. Filadelfia: Saunders 1995; 794-795.

- 10.- Ono N, Inoue HK, Naganuma H, et al. Diagnosis of germinal neoplasm in the thalamus and basal ganglia. *Surg Neurol* 1986; 26:24-28.
- 11.- Balinsky BI, Fabian BC. *An Introduction to Embryology*. 4th Edition. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1975; 457-523.
- 12.- Sano K, Matsutami M, Seto T. So-called intracranial germ-cell tumors: personal experience and a theory of their pathogenesis. *Neurol Res* 1989; 31:228-233.
- 13.- Allen JC, Nisselbaum J, Epstein F, et al. AFP and bHCG determination in CSF. An aid to diagnosis and management of intracranial germ-cell tumors. *Journal of Neurosurgery* 1979; 51:368-374.
- 14.- Bruce JN, Stein BM: Pineal tumors In: Roseblum M (ed) *The role of surgery in brain tumors management*. *Neurosurgery Clinics of North America*, vol 1 1992. W B Saunders, Philadelphia, 123-128.
- 15.- Shinoda J, Yamada H, Sakai N. Placental AFP as a tumor marker for primary intracranial germinoma. *J Neurosurgery* 1988; 68:710-720.
- 16.- Arita N, Ushio Y, Hayakawa T, Uozumi T, et al. Serum levels of AFP and carcinoembryonic antigen in patients with primary intracranial germ-cell tumors. *OncoDev Bio Med (Amsterdam)* 1:235-240.
- 17.- Dearnaley DP, Af Hern RP, Whittaker S, et al. Pineal and CNS germ-cell tumors: Royal Marsden Hospital experience 1962-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:773-781.
- 18.- Calaminus G, Bamberg M, Baranzelli MC, et al. Intracranial germ-cell tumors: a comprehensive update of the European data. *Neuropediatrics* 1994; 25:26-32.
- 19.- Cravioto H. The ultrastructure of pinealoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 1972; 32:552-563.
- 20.- Calaminus G, Bamberg M, Harms D. Intracranial germ cell tumors: results of the MAKEI 89 therapy protocol. *Med Pediatr Oncol* 1995; 23:233-242.
- 21.- Wolden SL, Wara WM, Larson DA, et al. Radiation therapy for intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:943-949.
- 22.- Heideman RL: *Tumors of the CNS. Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: Lippincott 1993; 665-667.
- 23.- Allen JC, DaRosso RC, Donahue B, et al. A phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the CNS. *Cancer* 1994; 74:940-944.
- 24.- Sano K. A statistical study of brain tumors in Japan: general features. *Jpn J Clin Oncol* 1986; 17:18-28.
- 25.- Ammar A, Al-Majid H. Germinoma in a 16-month old baby. A case report and a brief review of the literature. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 1991; 110:189-192.
- 26.- Bartelmez GW, Dekaban AS. The early development of the human brain. *Contrib Embryol* 1962; 37:13-32.
- 27.- Cooper ERA: The development of the thalamus. *Acta Anat* 1950; 9:201-226.
- 28.- Lingeman CH: Etiology of Cancer of the human ovary; a review. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53:1603-1618.
- 29.- Butzow R: Luteinizing hormone-releasing factor increases release of human chorionic gonadotropin in isolated cell columns of normal and malignant trophoblasts. *Int J Cancer* 1982; 29:9-11.
- 30.- Sklar CA, Grumbach MM, Kaplan SL, et al. Hormonal and metabolic abnormalities associated with CNS germinomas in children and adolescents and the effect of therapy: a report of 10 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:9-16.
- 31.- Penley WC, Grosh WW, Cream DM, et al. CSF AFP in germ-cell neoplasms. *South Med J* 1988; 81:1195-1197.
- 32.- Edwards MSB, Davis RL, Laurent JP. Tumors markers and cytologic features of CSF. *Cancer* 1985; 56:1773-1777.
- 33.- Komrower GM. Precocious puberty in associated with pineal seminoma. *Arch Dis Child* 1974; 822 (Abstract)
- 34.- Imura H, Kato Y, Nakai Y. Endocrine aspects of tumors arising from suprasellar, and third ventricular regions. *Prog Exp Tumor Res* 1987; 30:313-324.
- 35.- Poon W, Ng HK, Wong K, et al. Primary intrasellar germinoma presenting with cavernous sinus syndrome. *Surg Neurol* 1988; 31:402-405.
- 36.- Ganti SR, Hilal SK, Stein BM, et al. CT of pineal region tumors. *Am J Roentgenol* 1986; 146:451-458.
- 37.- Salazar OM, Castro-Vita H, Bakos RS, et al. Radiation therapy for tumors of the pineal region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:491-499.
- 38.- Linstadt D, Wara WM, Edwards MS, et al. Ra-



diotherapy of primary intracranial germinomas: the case against routine craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 18:773-781.

39.- Martin H, Abboud A, Rudolph B, et al. Sellar germinoma with lung metastases. *Zentralbl Pathol* 1991; 137:157-163.

40.- Pallini R, Bozzini V, Scerrati M, et al. Bone metastasis associated with shunt-related peritoneal deposits

from a pineal germinoma. *Acta Neurochir(Wien)* 1991; 109:78-83.

41.- Takeuchi J, Handa H, Oda Y, et al. Suprasellar germinoma. *J Neurosurgery* 1978; 49:41-48.

42.- Kreth F, Schatz C, Pagenstecher A, et al. Stereotactic management of lesions of the pineal region. *Neurosurgery* 1996; 39: 280-291.