

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS DO SISTEMA NERVOSO

CENTRAL:

A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

DANIELA FILIPA RODRIGUES DE PINHO

3700-718 Macieira de Sarnes, Portugal

danie_pinho_@hotmail.com

Orientador:

Dr. Franklim Marques

Assistente Hospitalar Graduado do Centro Hospitalar do Porto
Director do Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar do Porto

Porto, 2011

Resumo

Os tumores de células germinativas intracranianos são neoplasias raras. Apresentam predomínio no sexo masculino, pico de incidência na segunda década de vida e idade média ao diagnóstico de 11 anos. Em idades pediátricas representam cerca de 4% dos tumores intracranianos. A reduzida incidência condiciona experiência clínica limitada e número diminuto de doentes para estudo.

O presente trabalho pretende, partindo de um caso clínico, realizar uma revisão bibliográfica do tema, trazendo à discussão a mudança no paradigma terapêutico, na qual a qualidade de vida e as sequelas do tratamento têm que ser consideradas.

A localização tumoral, mais frequente nas regiões pineal e supra-selar, condiciona a apresentação clínica. Para estadiamento e definição terapêutica, recomenda-se doseamento dos marcadores tumorais, citologia do líquido, avaliação imagiológica com tomografia computadorizada ou ressonância magnética crânio-encefálica e do neuro-eixo e confirmação histológica. O aumento dos níveis de α -fetoproteína e de gonadotrofina coriônica humana- β condiciona pior prognóstico. A classificação histológica em *germinomas* e *não germinomas* (coriocarcinomas, tumores do seio endodérmico, carcinomas embrionários, teratomas, tumores mistos) determina o tratamento e prognóstico. Apesar da boa resposta dos germinomas à radioterapia crânio-espinal convencional, esta pode associar-se a sequelas neurocognitivas e endocrinológicas, prejudicando a qualidade de vida. A associação de quimioterapia com baixas doses de radioterapia parece não causar sequelas significativas a longo prazo. A irradiação crânio-espinal em baixa dose está reservada para *germinomas* multifocais, doença metastizada e *não germinomas*.

A falta de consenso relativamente às estratégias diagnóstica e terapêutica está bem patente, sendo necessários estudos com maior poder estatístico para determinar a melhor abordagem.

Palavras-chave

Tumores células germinativas, tumores cerebrais, sistema nervoso central, germinoma, radioterapia, quimioterapia, endocrinopatia, hipopituitarismo

Abstract

Intracranial germ cell tumors are rare neoplasms. There is a male preponderance, a peak incidence during the second decade of life, with a median age at diagnosis of 11 years. In pediatric age group they represent nearly 4% of intracranial tumors. The reduced incidence limits clinical experience and assures a small number of patients for studying.

This paper aims to conduct, based on a clinical case report, a review of the topic, bringing the discussion to the change of the treatment paradigm, in which the quality of life and late treatment sequelae have to be taken into account.

Tumor location, more frequently in the pineal and suprasellar regions, determines clinical presentation. Staging and therapeutic approaches should be based on the measurement of tumor markers, cerebrospinal fluid cytology, imagiologic evaluation with computed tomography or magnetic resonance imaging of the brain and the neuroaxis, and histologic examination. An increase of α -fetoprotein and β -human chorionic gonadotrophin means a poor prognosis. Histologic classification into germinomas and non-germinomatous germ cell tumors (choriocarcinoma, yolk sac tumors, embryonal carcinoma, teratomas, mixed tumors) determines treatment and prognosis. Despite the good response of germinomas to conventional craniospinal radiation, this can be associated with late neurocognitive, endocrinologic and quality of life impairment. Association of chemotherapy with low doses of radiotherapy does not seem to have significant late sequelae. Low doses of craniospinal radiation should be reserved for multifocal germinomas, metastatic disease or for non-germinomatous germ cell tumors.

Lack of consensus regarding the best diagnostic and therapeutic approaches is clearly evident. Studies with greater statistical power are crucial to clarify the best clinical strategy.

Keywords

Germ cell tumors, brain tumors, central nervous system, germinoma, radiotherapy, chemotherapy, endocrinopathy, hypopituitarism

INTRODUÇÃO

Os tumores de células germinativas (TCG) constituem um grupo histológico heterogêneo, com localização gonadal e extragonadal, sendo a primeira muito mais frequente. Independentemente da localização, partilham semelhanças epidemiológicas, anatomo-patológicas, bioquímicas e terapêuticas.

Os tumores extragonadais surgem, habitualmente, na linha média, com localização variável em função do grupo etário. Nos adultos são mais comuns no mediastino anterior, retroperitoneu e no sistema nervoso central (SNC). Nas crianças e adolescentes, os tumores intracranianos e sacrococcígeos predominam.

Os TCG do SNC são neoplasias raras, com maior incidência em idades pediátricas. As elevadas taxas de cura conseguidas com as doses e volumes de radioterapia (RT) empregues historicamente, revelaram significativa morbilidade associada, em particular, à RT crânio-espinal.

Os avanços em áreas como a imagiologia, RT e quimioterapia (QT) e nas técnicas neurocirúrgicas motivaram a exploração de diversas abordagens com o objectivo de preservar a eficácia terapêutica, minimizando a morbilidade. Enquanto os primeiros protocolos avaliados se basearam nas estratégias usadas para os TCG testiculares, a

elucidação das especificidades diagnósticas, terapêuticas e prognósticas dos tumores intracranianos, em idades precoces, tem demonstrado que essa abordagem é insuficiente.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 23 anos, raça caucasiana, previamente saudável. Apresenta-se com polidipsia e nictúria (3 - 4 micções/noite) com duração superior a um ano, e diminuição bilateral e progressiva da acuidade visual desde há 4 meses. O quadro foi acompanhado de hiperfagia com aumento ponderal de 35 Kg num ano (47% do peso habitual), redução progressiva da libido e impotência. Nega náuseas, cefaleias, convulsões ou síncope.

Ao exame físico constatou-se atrofia testicular e ginecomastia bilaterais, com redução da pilosidade corporal. O exame do fundo ocular revelou palidez papilar bilateral marcada. Não foram observadas outras alterações.

Analicamente, apresentava discreta anemia normocítica normocrômica, com cinética de ferro compatível com anemia hipoproliferativa associada a inflamação. Ionograma, glicemia, função e enzimas hepáticas e função renal estavam dentro dos limites da normalidade.

O estudo com tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica revelou lesão expansiva supra-selar com cerca de 1,7 cm de diâmetro, hiperdensa, com captação de contraste mais

acentuada à periferia e deformação provável do quiasma óptico. O diagnóstico de craniofaringioma foi sugerido.

A ressonância magnética (RM) cerebral revelou a mesma lesão, com cerca de 1,81 cm de diâmetro, isointensa em T1 e hiperintensa em T2, com espessamento do quiasma óptico e aparente infiltração do hipotálamo. A região intra-selar não tinha alterações com tradução imagiológica. Foi levantada a hipótese de *glioma*.

O estudo endócrino revelou hiperprolactinemia, diminuição dos níveis do cortisol e da testosterona total e livre. A hormona tireostimulante (TSH) encontrava-se normal, com tiroxina (T4) livre baixa. Os marcadores tumorais α -fetoproteína (AFP) e β -gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) estavam normais. O estudo citológico do líquido cefalorraquidiano (LCR) não foi realizado.

O doente foi encaminhado para o Centro Hospitalar do Porto, onde foi submetido a craniotomia pterional direita, sendo constatada lesão rosa acinzentada, sem sangramento significativo, que se prolongava para o hipotálamo e para os nervos e quiasma ópticos, condicionando o seu espessamento. Dada a impossibilidade de remover toda a lesão sem morbilidade significativa e a hipótese de diagnóstico clínico de glioma quiasmático e hipotalâmico, foi apenas realizada biopsia.

A figura 1 apresenta cortes de TC crânio-encefálica após biopsia.

No pós-operatório, devido à manutenção do quadro de *Diabetes Insipidus* iniciou desmopressina, com alívio sintomático. Foi instituída terapêutica de substituição hormonal com levotiroxina e prednisolona.

O exame anatomo-patológico revelou células de grandes dimensões, com núcleos centrais nucleolados e citoplasma abundante, e componente linfocitário reactivo. O estudo imuno-histoquímico foi positivo para a fosfatase alcalina placentária (PLAP) e negativo para a AFP e β -hCG, sendo revelador do diagnóstico de *germinoma*.

Nessa sequência, realizou três ciclos de QT com carboplatina (450 mg/m^2 , dia 1) e etoposídeo (150 mg/m^2 , dias 1-3).

A reavaliação após QT com RM crânio-encefálica mostrou resposta completa. Na RM do neuro-eixo não eram evidentes quaisquer lesões. Os marcadores tumorais séricos AFP e β -HCG permaneceram normais.

Após QT, fez RT crânio-espinal na dose total de 30 Gy em 20 fracções de 1,5 Gy.

O doente manteve hipotireoidismo central com necessidade de terapêutica de substituição. A testosterona total permanecia baixa, com LH e FSH normais, quadro compatível com hipogonadismo central.

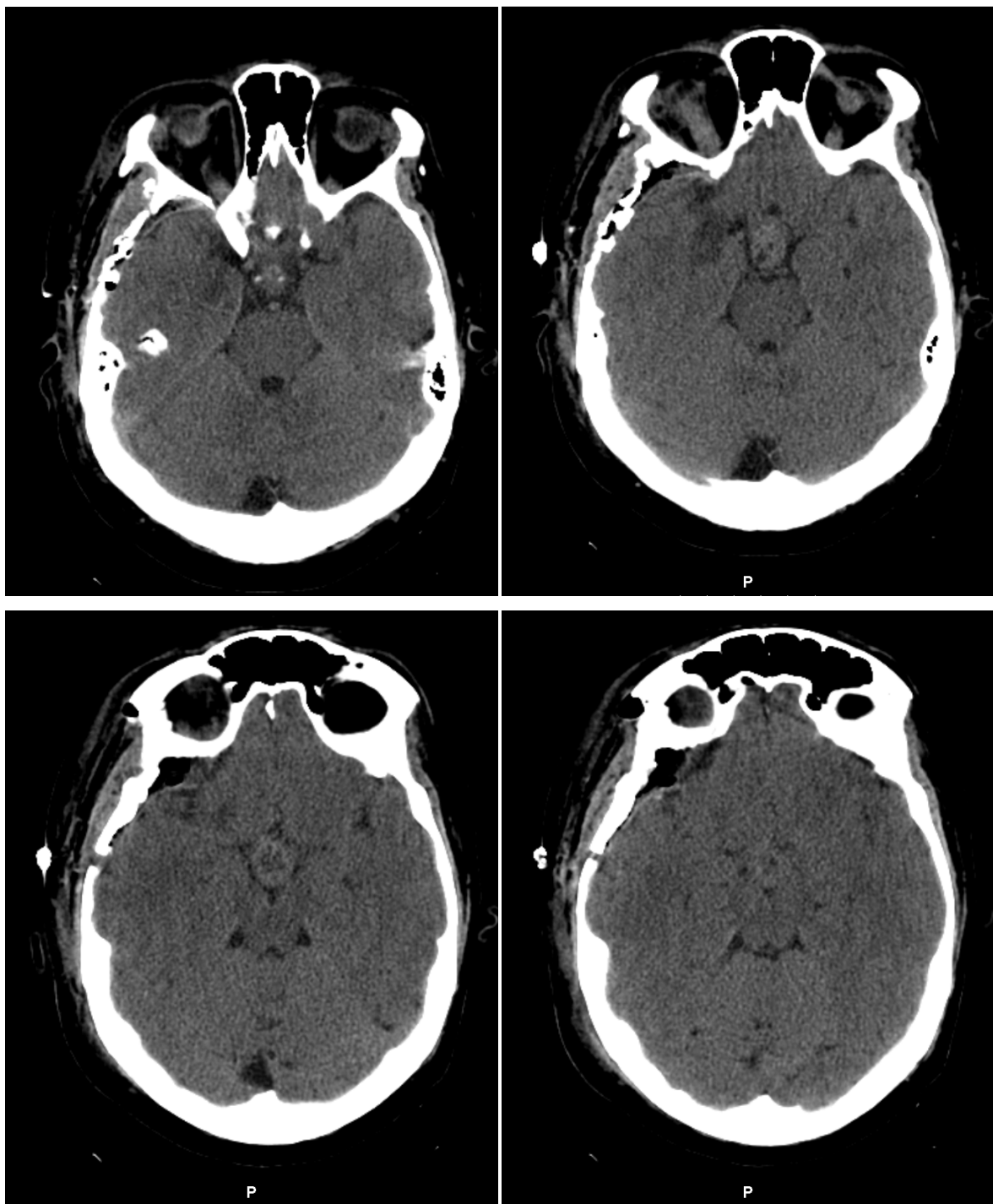


Figura 1 – Cortes de TC cranio-encefálica após biopsia. São visíveis sinais de craniotomia pterional direita. Destaca-se lesão expansiva supra-selar, de densidade heterogênea e contornos bem definidos, com relação indefinida com o quiasma óptico, e que se insinua superiormente, através da cisterna interpeduncular, sem definição de plano de clivagem com o tecido cerebral adjacente. Não existem sinais de hidrocefalia.

Ficou acompanhado em consulta de endocrinologia e urologia, tendo sido medicado com levotiroxina, prednisolona e testosterona intra-muscular.

O cariótipo de linfócitos de sangue periférico foi realizado para excluir a presença de anomalias cromossômicas sexuais, dados os sinais de hipogonadismo (ginecomastia bilateral, atrofia gonadal, pilosidade corporal escassa) e a associação descrita entre TCG intracranianos e a síndrome de Klinefelter. Não se podia excluir que o hipogonadismo fosse anterior ao aparecimento da lesão tumoral, tendo-se agravado por invasão supra-selar. A escassez de metafases de linfócitos em duas colheitas distintas não permitiu a

exclusão de mosaicismo, ainda que as células analisadas não fossem compatíveis com cromossomopatias sexuais.

Após um seguimento de 18 meses, o doente não apresenta evidências clínicas, bioquímicas ou imagiológicas de recidiva tumoral. Permanece com diminuição da acuidade visual e com o excesso ponderal, estando a ser acompanhado por nutricionista. Mantém terapia de substituição hormonal para o pan-hipopituitarismo, com alteração da terapêutica de substituição adrenal para hidrocortisona. Não tem alterações cognitivas aparentes.

O quadro 1 resume a evolução da função endócrina e dos marcadores tumorais.

Quadro 1 - Síntese dos dados analíticos relativos à evolução da doença (os valores alterados estão assinalados a negrito).

Variável bioquímica	Valor de referência	Período de avaliação (tempo de seguimento)				
		Antes da cirurgia	Após QT (2 meses)	Após RT (6 meses)	7 meses	18 meses
Prolactina (ng/mL)	4,04-15,2	34,5		30,7	39,6	59
Cortisol (µg/dL)	6,2-19,4	3,1	8,3	0,6	0,2	
FSH (mUI/mL)	1,5-12,4			2,6		0,2
LH (mUI/mL)	1,7-8,6			2,2		0,1
Testosterona total (ng/mL)	2,8-8,0	0,162	<0,02	0,281	0,433	
Testosterona livre (pg/mL)	13,0-40,0	0,3		2,0		
SHBG (nmol/l)	13-71			22,6		
TSH (µUI/mL)	0,27-4,2	2,29	3,15	3,09	3,09	0,02
T3 L (pg/mL)	2,0-4,4	2,6	1,5	2,3	2,3	1,1
T4 L (ng/dL)	0,93-1,7	0,5	0,5	0,6	0,6	1,2
β-HCG (U/l)	<2	0,2	<0,2		≤0,2	<0,2
AFP µg/l	≤7,0	2,9	4,5		3,8	2,7

Alta do internamento de neurocirurgia (levotiroxina + prednisolona)*

CE Urologia (testosterona)*

CE Endocrinologia (ajuste terapêutico)*

Abreviaturas: FSH, Hormona folículo-estimulante; LH, Hormona luteo-estimulante; SHBG, *Sex hormone-binding globulin*; TSH, Hormona tireo-estimulante; T3L, triiodotironina livre; T4L, tiroxina livre; AFP, alfa-fetoproteína; β-hCG, β-gonadotropina humana coriônica.

* As caixas de texto mostram o momento de introdução da terapêutica de substituição hormonal.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

EPIDEMIOLOGIA

Apesar de os TCG intracranianos representarem uma pequena fracção da patologia oncológica do SNC, a sua incidência apresenta notável variação geográfica, à semelhança dos TCG do testículo. Enquanto nos países ocidentais se estima que constituam cerca de 0,4 a 1% dos tumores intracranianos no adulto e 3 a 5% em idades pediátricas, no Japão e em outros países asiáticos representam 9 a 15%.¹⁻⁴

Os TCG intracranianos possuem um pico de incidência na segunda década de vida (90% antes dos vinte anos) e uma idade média ao diagnóstico entre os 10-12 anos.

A maioria tem origem na região pineal ou supraselar, sendo, na globalidade, a primeira duas vezes mais prevalente. Ao diagnóstico, 5 a 10% dos casos apresentam lesões pineais e hipotalâmicas síncronas.⁵⁻⁷ Com menor frequência são diagnosticados no tálamo, gânglios da base, ventrículos, cerebelo, bolbo raquidiano e no II par de nervos cranianos.

A localização anatómica varia com o género: na mulher, 75% são supra-selares e, no homem, 70% são pineais. A razão de incidências entre sexo masculino e feminino oscila entre os 2-3:1, em particular, na região pineal.^{1-2, 6, 8}

Villano et al.⁶, analisaram, retrospectivamente, 1467 doentes com

tumores de células germinativas pineais. Mais de 90% ocorreram no sexo masculino, 72% em caucasianos, com pico de incidência entre os 10 e os 19 anos. Os *germinomas* representaram 73 a 86% dos tumores, possuindo melhor taxa de sobrevivência aos cinco anos (>79%). A maioria dos doentes foi tratada com cirurgia e RT ou com RT apenas.

ETIOLOGIA

Acredita-se que os TCG intracranianos e os gonadais partilhem uma origem comum, a partir de células germinativas progenitoras.

A “teoria das células germinativas” defende os TCG derivam da migração aberrante de células germinativas primordiais durante a embriogénese, com posterior diferenciação em diferentes subtipos histológicos.^{1, 9} A teoria é suportada pelo facto de a interacção do receptor c-Kit com o seu ligando SLF (*steel factor*), mediar a migração das células germinativas primordiais e de a mutação do proto-oncogene condicionar migração anómala daquelas células, em modelos animais.

A “teoria das células embrionárias” aponta antes a migração anómala precoce das células *stem* embrionárias, como explicação de alguns TCG. Esta teoria aponta o fecho mais precoce do neuroporo

anterior no sexo masculino, como explicação para a diferença na incidência entre sexos.¹⁰

Mais recentemente, a “teoria das células cerebrais” aventou a possibilidade de células somáticas endógenas cerebrais originarem os tumores intracranianos, sustentando etiologia distinta dos TCG extracranianos.³

A análise citogenética tem revelado diversas deleções (cromossomas 1p, 4, 9p, 11, 13, e 17p) e ganhos (1q, 8q, 12p, 21 e X) de material genético nas células tumorais. Todavia, a maioria dos dados são extrapolados a partir de tumores extracranianos.

O isocromossoma 12p é encontrado em cerca de 80% dos tumores malignos testiculares. Constitui a alteração genética mais comum descrita em tumores germinativos extra-gonadais.^{1,8}

Okada et al.¹¹ examinaram 25 casos de TCG intracranianos e, através de estudos com FISH (*fluorescence in situ hybridization*), identificaram ganhos de cromossomas X em 92% e hipometilação desse cromossoma em 81% dos casos.

Constatada a maior incidência no sexo masculino e na síndrome de Klinefelter, as anomalias cromossômicas sexuais podem ter papel importante no desenvolvimento dos TCG. Alguns autores suportam que as síndromes de Down e de Klinefelter, bem como a neurofibromatose tipo 1, se possam associar aos TCG intracranianos.¹¹⁻¹²

Takehima e Kuratsu¹³ verificaram que os níveis no líquido de s-kit, forma solúvel do proto-oncogene c-Kit composto pelo seu domínio extracelular, são significativamente mais elevados nos *germinomas*, sobretudo naqueles com disseminação subaracnoideia. Os níveis de s-Kit no LCR podem constituir um marcador da presença de *germinomas* e, em particular de recorrência ou disseminação subaracnoideia.

Outras alterações genéticas descritas incluem a expressão anômala do p53, *INK4a/ARF* e amplificação do C-myc ou do N-myc.⁸

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

A classificação utilizada com maior frequência para os TCG intracranianos é a da Organização Mundial de Saúde (OMS) que se baseia na histologia, marcadores tumorais séricos e no líquido (AFP, β -hCG) e em marcadores imuno-histoquímicos das células tumorais (PLAP e c-Kit). São considerados tumores grau IV, sendo rapidamente fatais se não tratados.

A classificação de 2007 prevê a divisão em *germinomas* e *não germinomas* (NGGCT), subdividindo os últimos em *carcinoma embrionário*, *tumor do seio endodérmico* (ou *do saco vitelino*), *coriocarcinoma*, *teratoma (maduro, imaturo e com transformação maligna)* e em *tumores mistos*. Apenas o *germinoma* e o *teratoma* são, geralmente, encontrados na sua forma “pura”.¹⁴

Os *germinomas* constituem cerca de 50 a 70% daquelas neoplasias, seguidos dos tumores *mistos* (25%) e *teratomas* (18%). Os NGGCT têm uma razão sexo masculino:feminino de 3:1 e os *germinomas* de 1,8:1. Os NGGCT tendem a ocorrer numa idade mais precoce.^{2,6}

O *germinoma* é, histologicamente, idêntico ao *seminoma testicular* e ao *disgerminoma ovárico*. É composto por células poligonais grandes, indiferenciadas, com citoplasma claro, abundante, rico em glicoproteínas, organizadas em ninhos separados por bandas de tecido conjuntivo. Apresentam infiltração linfocítica T em torno do estroma vascular. A presença de reacção granulomatosa pode dificultar o diagnóstico, sendo útil o recurso a técnicas imuno-histoquímicas.

A histologia dos NGGCT varia em função do subtipo histológico: os *coriocarcinomas* possuem sinciciotrofblastos secretores de β -hCG; os *tumores do seio endodérmico* apresentam células epiteliais de aparência primitiva associadas ao mesoblasto extra-embrionário; os *carcinomas embrionários* caracterizam-se por necrose central e células com grandes núcleos; os *teratomas maduros* contêm elementos dos três folhetos embrionários, enquanto os *teratomas imaturos*, possuem tecido parcialmente diferenciado como o neuro-epitélio; os *tumores mistos* possuem

associação de mais do que um componente histológico.

No quadro 2, está descrito outro sistema de classificação que divide os TCG em grupos baseados no prognóstico.

1,4

Quadro 2- Classificação dos TGC em função do prognóstico.

Grupo	Taxa de sobrevivência aos cinco anos (%)	Tumores
Bom prognóstico	>90	<i>Germinoma, teratoma maduro</i>
Prognóstico intermédio	70	<i>Teratoma imaturo, tumores mistos (germinomas e teratomas maduros ou imaturos)</i>
Mau prognóstico	<50	<i>Teratoma com transformação maligna, carcinoma embrionário, tumor do saco vitelino, coriocarcinoma, tumores mistos (compostos por elementos dos tumores referidos neste grupo)</i>

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico assenta na história clínica, características imagiológicas, nível sérico e no líquido dos marcadores tumorais, citologia do LCR e exame histológico.

1. Apresentação clínica

A apresentação diverge em função da idade, localização ou dimensões do tumor. Os tumores pineais, pela sua proximidade com a placa quadrigeminal, terceiro ventrículo e estruturas venosas profundas, apresentam-se, habitualmente, com clínica de hipertensão intracraniana (cefaleias, vômitos, papiledema, letargia e sonolência) por hidrocefalia obstrutiva. Necessitam, frequentemente, de derivação ventrículo-

peritoneal ou de ventriculostomia endoscópica do terceiro ventrículo. Cerca de 25-50% dos casos possuem alterações neurooftalmológicas, com Síndrome de Parinaud. Ataxia, alterações comportamentais e convulsões estão presentes em 25%. Estão descritos *germinomas* pineais associados a alterações alimentares (anorexia nervosa), erradamente atribuídos a causas psicogénicas.¹⁵ Endocrinopatias e *Diabetes Insipidus* são raras. Todavia, existem relatos de tumores pineais secretores de β -hCG, sobretudo *coriocarcinomas*, que podem estimular as células de Leydig, precipitando puberdade precoce. O crescimento de uma lesão hipofisária pode também destruir tecido pineal e impedir o desenvolvimento sexual secundário.

Os tumores supra-selares manifestam-se, mais frequentemente, com disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário: *Diabetes Insipidus*; atraso do desenvolvimento pubertário; défice de hormona do crescimento (GH); ou, através de outras características de hipopituitarismo (hipotireoidismo central, insuficiência adrenal)¹⁶⁻¹⁷ Diminuição da acuidade visual e do campo visual (classicamente, com hemianopsia bitemporal) por compressão do quiasma e, ou nervo ópticos pode estar presente.

Os NGGCT tendem a ser maiores e a apresentar comprometimento neurológico mais acentuado, com maior incidência de hidrocefalia e alterações visuais.

Os TCG intracranianos podem infiltrar estruturas adjacentes como o hipotálamo (11%), o terceiro ventrículo (22%) ou disseminar através do líquido (10%). A disseminação é mais comum nos *coriocarcinomas* e nos *tumores do seio endodérmico*, com envolvimento do terceiro ventrículo em 40% dos casos. Os *coriocarcinomas* podem metastizar para fora do SNC em 1/3 dos casos. A disseminação para a medula espinal ou córtex cerebral é rara, excepto nos casos infrequentes de *germinomas* com origem no tálamo ou nos gânglios da base.⁸

2. Neuro-imagiologia

A RM de alta resolução é o método preferido para avaliação dos TCG intracranianos, embora a TC seja uma boa alternativa.

Na TC aparecem como lesões hiperdensas. Na RM, apresentam-se iso ou hipointensos nas sequências ponderadas em T1 e iso- ou hiperintensos em T2. Os *germinomas* podem ter captação difusa, enquanto os NGGCT se associam mais frequentemente a hemorragia, com padrão de captação mais heterogéneo. Os *teratomas* intracranianos tendem a ser bem circunscritos, com cistos grandes e calcificações, o que pode ser útil para o diagnóstico diferencial com os *germinomas*. *Teratomas imaturos* e os com *transformação maligna* possuem calcificações menos abundantes e de menor dimensão. Os *tumores do seio*

endodérmico, são, geralmente, hipodensos na TC, com formato irregular. A RM é útil para detectar componentes teratomatosos, em particular os seus elementos lipídicos.⁷

17

O diagnóstico diferencial de uma lesão pineal inclui TCG, tumores do parênquima pineal (pineoblastomas, pineocitomas), gliomas, meningiomas, linfomas, retinoblastoma trilateral, entre outros. Raramente, o diagnóstico imagiológico é suficiente, dadas as semelhanças entre os diferentes tipos histológicos que surgem na mesma localização.

Cerca de 10 a 15% dos doentes possuem disseminação leptomeníngea ao diagnóstico, sendo a RM do neuro-eixo fundamental para o estadiamento.¹⁸

Em todos os doentes com suspeita de TCG intracraniano deve ser feita determinação dos marcadores tumorais séricos e no líquido, citologia de LCR e diagnóstico histológico. Em alguns casos, está indicada uma avaliação funcional do eixo neuro-hipofisário.

3. Marcadores tumorais

A distinção entre *germinomas* e NGGCT é essencial. A quantificação de marcadores tumorais específicos secretados pelas células neoplásicas, constitui uma estratégia diagnóstica fundamental. A elevação no LCR pode ou não reflectir-se em aumento dos níveis de marcador no soro, sendo as medições no primeiro, mais sensíveis.

Os TCG intracranianos podem ser divididos em “secretores” e “não secretores”. Os primeiros apresentam concentrações de AFP e, ou β -hCG no LCR superiores ao limite máximo de referência (AFP ≥ 10 ng/ml, β -hCG > 50 UI/l), no LCR).^{1, 19}

Os estudos actuais apontam para pior prognóstico nos tumores “secretores”, sobretudo se apresentarem β -hCG > 1000 mUI/l ou AFP > 1000 ng/ml.¹⁻²

Os *germinomas* são muito mais radio e quimiossensíveis do que os NGGCT. A ausência de normalização da AFP e da β -hCG com o tratamento demonstra resposta incompleta à terapia. Contudo, os marcadores tumorais não devem ser utilizados isoladamente para estratificação de risco, dada a frequente composição tumoral *mista*. A AFP pode aumentar devido à lise induzida por QT e não, necessariamente, devido à progressão da doença.⁸

Qualquer tumor com AFP > 10 μ g/l contém elementos do *seio endodérmico* e, ou de *teratoma imaturo*. A β -hCG é sintetizada pelos sinciotrofoblastos, podendo estar aumentada nos *coriocarcinomas*, nos *carcinomas embrionários* ou nos *germinomas* com células sinciotrofoblásticas gigantes. Os *tumores do seio endodérmico* secretam apenas AFP e, os *coriocarcinomas*, β -hCG.

Os *germinomas* puros e os *teratomas maduros* são, habitualmente, *não secretores*. Todavia, concentrações baixas

de β -hCG podem ser detectadas, ainda que estejam descritos *germinomas* com níveis superiores a 100UI/l.¹⁹

A colheita de LCR deve ser feita, na ausência de contra-indicações, através de punção lombar. Caso contrário, pode-se obter LCR ventricular. É importante colher amostras do soro e do LCR na mesma altura.⁸

Apesar de a histologia ser o *gold-standard* para o diagnóstico, a frequente composição tumoral mista e o volume tumoral reduzido obtido por biopsia, tornam a determinação dos marcadores tumorais útil para exclusão da presença de elementos “não germinomatosos”. Qualquer tumor com um nível de β -hCG \geq 50 mUI/dl, independentemente do resultado histológico, tem sempre componentes de *não germinoma*. Pelo contrário, a ausência de AFP é essencial para afirmar o diagnóstico de *germinoma*.^{4,}

20

A PLAP, expressa pelas células germinativas, é amplamente utilizado no diagnóstico de *germinomas*. Outros marcadores imuno-histoquímicos estudados são o antigénio carcinoembrionário (CEA), o lactogénio placentar humano (hPL), glicoproteína β 1 específica

da gravidez (SP-1), S100, o s-kit e a enolase específica do neurónio (NSE). Os *teratomas* são positivos para o CEA, os *coriocarcinomas* e os *carcinomas* embrionários para SP-1.^{13, 17}

A podoplanina, uma sialoglicoproteína transmembranar, foi apontada como novo marcador imuno-histoquímico útil para o diagnóstico dos *germinomas* e monitorização da eficácia do seu tratamento.²¹

Os marcadores de células *stem* OCT4, NANOG e SALL4, usados nos TCG gonadais, têm mostrado potencial diagnóstico para os homónimos intracranianos.²²⁻²⁵

Kim et al.¹⁹ concluíram que os doentes com valores elevados de AFP e β -hCG apresentam menor sobrevivência aos cinco anos, relativamente aos que possuíam valores normais (60% vs. 78%), independentemente da histologia tumoral, ainda que essa diferença não fosse estatisticamente significativa. As elevações da β -hCG nos *germinomas* não parecem alterar o prognóstico. Lee e Suh², corroboraram esses resultados.

O quadro 3 resume o padrão habitual de secreção de diferentes marcadores nos TCG.

Quadro 3- Padrão de secreção / expressão de marcadores tumorais.

Grupo histológico	Marcadores tumorais			
	AFP	β-hCG	PLAP	c-Kit
Germinomas				
- puros	-	-	±	+
- com sinciciotrofblastos	-	+	±	+
Tumor do saco vitelino	+	-	±	-
Coriocarcinoma	-	+	±	-
Carcinoma embrionário	-	-	+	-
Tumor misto	±	±	±	±
Teratomas				
- maduros	-	-	-	-
- imaturos	±	±	-	±

Abreviaturas: α-FP, alfa-fetoproteína; β-hCG, β-gonadotropina humana coriônica; PLAP, fosfatase alcalina placentária. Adaptado de Louis et al.¹⁴

4. Histologia

O diagnóstico dos *germinomas* era feito presuntivamente, através de um ensaio de RT com 20 Gy, tendo por base as características imagiológicas do tumor, idade e sexo, e, sobretudo, a boa resposta à RT empírica. Uma má resposta indicava um diagnóstico alternativo. A técnica ainda é utilizada para diagnóstico presuntivo de *germinoma*, quando existe um elevado risco associado à biopsia, através de uma baixa dose de RT ou QT.

O diagnóstico definitivo deve ser feito por biopsia, antes do tratamento, excepto se existir uma elevação patognomónica de marcadores tumorais no líquido ou no soro. Um nível de β-hCG > 1000UI/l está quase sempre associado ao diagnóstico de *coriocarcinoma* puro, ou predominantemente puro e, uma AFP > 1000ng/ml, a *tumores do seio endodérmico*, podendo a biopsia ser

evitada. Se o perfil bioquímico for compatível com NGGCT (AFP > 10mUI/ml e β-hCG > 50mUI/ml) não existe evidência que suporte amostragem histológica. Contudo, a histologia poderá ser útil para definição do prognóstico.²⁶

Caso os marcadores no líquido sejam normais, a biopsia é fundamental para distinguir os *germinomas* puros e os *teratomas maduros* de outras lesões benignas ou malignas: *craniofaringiomas*, *ependimomas pineais*, *gliomas de baixo grau*, *tumores neuroectodérmicos primitivos pineais* (PNET), *histiocitose de células de Langerhans* (supra-selares), *hamartomas*, doença metastática.

Um aumento da β-hCG com AFP normal obriga ao diagnóstico histológico para diferenciar os *germinomas* secretores, *teratomas imaturos* e *coriocarcinomas*.

Uma estratégia prudente compreenderá a utilização de técnicas

seguras, minimamente invasivas, para obter tecido para análise histológica. As técnicas neurocirúrgicas modernas tornaram a amostragem tumoral possível através de abordagens endoscópicas (durante a ventriculostomia do terceiro ventrículo ou aquedutoplastia) ou estereotáxicas, sem complicações *major* significativas.²⁷

Uma revisão de 370 casos de biopsias estereotáxicas reportou taxas de mortalidade de apenas 1,3% e de morbidade *major* de 1%.²⁸

A amostragem tecidual é limitada podendo não representar toda a composição histológica do tumor. Assim, quando o diagnóstico histológico é discordante face ao padrão de marcadores tumorais, a decisão terapêutica deve ser baseada no parâmetro que representar pior prognóstico.²

A biopsia endoscópica transventricular não parece associar-se a complicações hemorrágicas graves.²⁹

Um dos riscos potenciais das técnicas endoscópicas é a disseminação tumoral iatrogênica. Existem casos publicados em que foi identificada disseminação cerebral através de cateteres de derivação proximal e vias endoscópicas.³⁰ Contudo, existem estudos que não corroboram esse risco.³¹

A cirurgia endoscópica intra-ventricular possibilita a inspeção da superfícieependimária, auxiliando na avaliação da existência de disseminação.

Muitos cirurgiões utilizam, com frequência, a biopsia aberta dada a proximidade anatômica com as veias cerebrais profundas. Esta abordagem minimiza o erro de amostragem, permitindo obter várias amostras, procedimento particularmente importante para tumores *mistos*.

ESTADIAMENTO

Não existe um sistema de estadiamento específico para os TCG do SNC, sendo comum utilizar-se o sistema TM (T-tamanho, M-metastização) usado nos meduloblastomas.

Independentemente da histologia, todos os TCG são estadiados com RM e citologia do líquido:

- M0 - lesões localizadas, sem evidência de metastização.
- M1 - disseminação microscópica demonstrada no exame citológico do LCR
- M2/3 - lesões disseminadas na região espinal ou no espaço subaracnoideu craniano, observadas nos exames de imagem.

A avaliação do T não é comumente aplicada.⁸

TRATAMENTO

No passado, as elevadas morbidade e mortalidade associadas à cirurgia, restringiam-na, essencialmente, ao alívio da hidrocefalia, através de derivações ventrículo-peritoneais, com o risco inerente de metastização peritoneal. A RT

constituía o tratamento de primeira linha para os TCG, com altas taxas de cura, principalmente nos *germinomas* (>90% aos dez anos).^{16, 32}

Os avanços no conhecimento da história da doença, nas técnicas de diagnóstico e tratamento, e as preocupações crescentes relativamente à qualidade de vida após a terapêutica, levaram à procura de novas estratégias que mantivessem elevada a resposta ao tratamento, minimizando os efeitos laterais.

O tratamento dos TCG intracranianos permanece controverso. As séries retrospectivas publicadas são difíceis de interpretar devido às inconsistências no método de diagnóstico, junção de casos pediátricos com os de adultos, diferenças na dose e volume de RT ou esquemas de QT utilizados, inclusivamente dentro do mesmo estudo.⁵

1. *Germinomas*

Dada a elevada sensibilidade dos *germinomas* à RT, após diagnóstico presuntivo, o seu tratamento convencional consistia em RT crânio-espinal na dose de 36 Gy com *boost* sobre o tumor primário até uma dose total de 50 Gy. O seguimento destes doentes revelou que, apesar do sucesso terapêutico, a RT cranio-espinal apresentava uma incidência elevada de complicações neurocognitivas e endócrinas tardias, além de aumentar o risco de neoplasias secundárias

(*glioblastoma, meningioma*) e complicações arteriais.⁴

A presença de potenciais sequelas da terapêutica não é pacífica. Na grande maioria dos estudos não se pode excluir que alguns desses défices não resultassem do próprio tumor. Só mais recentemente, têm sido publicadas séries em que se avaliou o *status* intelectual e a função endócrina do doente antes e depois do tratamento.

O risco-benefício da RT crânio-espinal nas doses clássicas, em particular para os *germinomas* localizados, tem sido alvo de extenso debate. A eficácia da QT nas recidivas levou à sua inclusão nos esquemas de tratamento.

Cirurgia

Nos *germinomas* não existe benefício comprovado da excisão completa comparativamente à biopsia tumoral.³³⁻³⁴

A cirurgia é necessária para diagnóstico histológico e tratamento da hidrocefalia.

Tratamento não cirúrgico

Os *germinomas* apresentam um padrão previsível de disseminação, ao longo do plano sub-ependimário das paredes ventriculares, conduzindo a metastização com predomínio ventricular. Uma característica distintiva é a sua tendência à multifocalidade e recidiva intracraniana, com menor incidência de envolvimento difuso do SNC.

Actualmente, é relativamente consensual que a RT crânio-espinal não é necessária para os *germinomas* localizados. Diversos investigadores defendem que deva ser reservada para os casos de doença multifocal ou com disseminação raquidiana.³⁵⁻³⁸

Várias estratégias têm sido estudadas, para os tumores M0:⁵

- diminuição da dose total de RT, com manutenção do volume irradiado (RT cranio-espinal com *boost* tumoral);

- redução das doses e volumes de RT com ou sem QT;

- diminuição do volume de RT com manutenção da dose total, combinada com quimioterapia sistémica (ausência de RT cranio-espinal).

O tratamento de *germinomas* M0 com doses reduzidas de RT crânio-espinal (30 Gy) com *boost* local (15 Gy), apresentou sobrevivência aos cinco anos, sobreponível à obtida com doses superiores. A sua substituição pela RT holoventricular ou RT holocraniana parece resultar em taxas de recidiva raquidianas inferiores a 10%, sem diferença significativa relativamente à RT crânio-espinal.³⁹ A RT local isolada apresenta taxas de recidiva inaceitavelmente altas.³⁶⁻³⁷

Rogers et al.⁵ avaliaram 754 doentes com *germinomas* localizados tratados com RT. Nos 343 submetidos a RT crânio-espinal, a taxa de controlo local foi de 99,7% e a de recorrência de 3,8%, tendo a maioria ocorrido fora do campo irradiado.

Os 278 tratados com RT holoventricular ou holocraniana obtiveram taxas de controlo local de 97,5%, com recidiva em 7,6%. Dos 133 tratados apenas com RT local, 23,3% recidivaram. As taxas de sobrevivência livres de doença foram equivalentes entre a RT cranio-espinal e a RT holoventricular e holocraniana.

A dose óptima de RT permanece desconhecida. A maioria dos estudos tem usado doses cumulativas entre 40 e 50Gy. Estudos mais recentes têm demonstrado eficácia semelhante com doses inferiores.^{36, 40}

A terapêutica multimodal com QT e RT de todo o sistema ventricular com *boost* no leito do tumor permitiu reduzir as doses de RT para valores de cerca de 30 Gy, mantendo a eficácia.^{4, 41}

A cisplatina, carboplatina, etoposídeo, bleomicina, ifosfamida, vimblastina, doxorubicina e ciclofosfamida são activos nos TCG. As combinações mais comumente usadas são: BEP (bleomicina, cisplatina, etoposídeo), PVB (cisplatina, vimblastina e bleomicina) e CabEB (carboplatina, etoposídeo e bleomicina), EP (etoposídeo e cisplatina). A ifosfamida parece constituir o terceiro quimioterápico mais activo contra os TCG, a seguir à cisplatina e etoposídeo.⁸

O tratamento de 23 *germinomas* com RT holoventricular (30,6-54 Gy) ou holocraniana (25,2 Gy), não apresentou recorrências após 94 meses de seguimento. No mesmo estudo, 15

doentes foram submetidos aos mesmos volumes de RT mas com doses reduzidas (média de 23,4Gy) seguida de *boost* local (média de 40,8Gy) combinados com QT (carboplatina e etoposídeo, ou ifosfamida, cisplatina e etoposídeo), tendo-se verificado recidiva em 6,7% e taxa de sobrevivência aos oito anos de 100%. As recidivas ocorreram fora do campo de RT. Apesar de os resultados apontarem para aumento de recidivas com o último esquema terapêutico, a associação não obteve significado estatístico e todos os doentes permaneceram vivos. O estudo ficou prejudicado pelo tamanho reduzido da amostra e a ausência de discriminação das características dos doentes em cada grupo terapêutico.³⁶

Khatua et al.⁴¹ estudaram 20 doentes, após quatro ciclos de carboplatina e etoposídeo seguidos de RT holocraniana (21,6 a 25,5 Gy) com *boost* local (dose total de 30 a 30.6 Gy). A sobrevivência livre de doença foi de 89,5% e a global de 100% para *germinomas* localizados, três anos após o diagnóstico. Não foram registadas alterações da função neurocognitiva.

Outro estudo, com 59 doentes, concluiu que a modalidade de RT constituiu o único determinante estatisticamente significativo na sobrevivência livre de doença. O estudo corroborou a boa taxa de controlo dos tumores com campos de RT holoventricular, holocraniana ou crânio-espinal, com doses reduzidas. Não

foi averiguada a toxicidade e qualidade de vida a longo prazo com as diferentes estratégias de RT.³⁷

Silvani et al.⁴⁰ avaliaram a eficácia da redução de dose e, ou volume de RT após três ciclos de QT (PVB), em 20 doentes. O volume de RT foi determinado pelo estadiamento com RM pré-tratamento. Os *germinomas* solitários foram tratados com RT local, os multifocais com RT holoventricular. A RT crânio-espinal foi reservada para doença disseminada. Com doses cumulativas de 30 Gy para os *germinomas puros* e de 35 Gy para aqueles com sinciciotrofblastos, todos os doentes permaneceram vivos e livres de doença após seguimento médio de 55 meses, excepto os dois casos com *Diabetes Insipidus* e síndrome de Parinaud não reverteram após tratamento, ao contrário dos defeitos do campo visual. Durante o seguimento registaram-se três casos de hipopituitarismo nos tumores selares, com necessidade de terapia de substituição. Não se registaram alterações neurocognitivas.

Uma estratégia de QT e RT estratificadas segundo o risco estimado, adoptada em 53 doentes, mostrou excelentes resultados *inclusive* para os tumores de “alto risco” (todos os que não fossem *germinomas puros* e fossem *secretores*). A cisplatina em alta dose causou elevada incidência de ototoxicidade, especialmente nos doentes com

Diabetes Insipidus, favorecendo o uso de carboplatina, com eficácia semelhante.⁴²

O tratamento dos *germinomas* apenas com QT tem-se mostrado infrutífero. A RT permanece essencial para o tratamento curativo, devendo incluir, no mínimo, todo o sistema ventricular.⁴³⁻⁴⁴ Os *germi-nomas* localizados nos gânglios da base parecem ter vias de disseminação diferentes da ventricular, pelo que se recomenda a RT holocraniana.^{4, 36}

Os agentes quimioterápicos estão associados a diversos efeitos colaterais: neutropenia febril; agravamento da *Diabetes Insipidus* (ifosfamida, compostos baseados na platina); diminuição da fertilidade (ciclofosfamida); nefro e ototoxicidade, sobretudo nos doentes com *Diabetes Insipidus* (cisplatina); aumento da incidência de neoplasias secundárias (etoposídeo em altas doses).⁵

Uma comparação entre as curvas de sobrevivência de *germinomas* pineais tratados com e sem RT demonstrou melhoria estatisticamente significativa da sobrevivência nos primeiros. A cirurgia não trouxe benefício adicional na sobrevivência aos doentes submetidos a RT. Quimioterapia ou cirurgia, isoladamente, não aumentaram a sobrevivência. Existem potenciais vieses decorrentes da comparação de doentes tratados com cerca de três décadas de intervalo.⁶

O *Third International CNS Germ Cell Tumor Study*⁴⁴ comparou dois esquemas alternativos de QT: regime A - 4 a 6 ciclos

de carboplatina/etoposídeo alternando com ciclofosfamida/etoposídeo para os doentes de baixo risco (*germinomas* localizados com marcadores tumorais normais); regime B - 4 a 6 ciclos de carboplatina/ciclofosfamida/ etoposídeo para os *germinomas* de riscos intermédio/alto (os restantes). Os regimes intensivos de QT revelaram-se tóxicos (neutropenia, trombocitopenia e anemia em cerca de 90% dos casos, aumento da incidência de infecções) e menos eficazes que os esquemas que incluem RT. As taxas de sobrevivência aos seis anos foram de 88,9% nos doentes de baixo risco e de 58,3% para os restantes. Em 11 dos 25 doentes houve recidiva, ao fim de 30,8 meses em média. Oito deles foram adequadamente tratados com RT.

Radioterapias de intensidade modulada e conformacional podem minimizar a lesão de estruturas normais. Contudo, a elevada complexidade dificulta a sua aplicação na prática clínica.⁴⁵

2. Não germinomas

A diversidade de subtipos histológicos e a menor incidência dos NGGCT condicionam menor experiência terapêutica. São relativamente quimio e radioresistentes, associando-se a um pior prognóstico.

O tratamento com RT crânio-espinal em crianças apresentou taxas de sobrevivência aos cinco anos entre 30-50%, com elevado número de recidivas

após 18 meses. A associação de QT neoadjuvante com RT resultou em melhoria significativa desse parâmetro, ainda que com resultados inferiores aos obtidos nos *germinomas*.⁴⁶

A subclassificação histológica permite a estratificação da resposta terapêutica e das taxas de sobrevivência. Num estudo, carcinomas embrionários, *coriocarcinomas* e *tumores do seio endodérmico* apresentaram taxas de sobrevivência aos cinco anos de 9,3%, e os *germinomas mistos* e *teratomas* de 70%.⁴⁷

Não existem estudos conclusivos quanto ao benefício da exérese total inicial dos NGGCT. Todavia, a excisão da lesão residual após tratamento neoadjuvante tem permitido aumento significativo na sobrevivência dos doentes.^{32, 48-49} O tratamento neoadjuvante com QT e RT permite citorredução, redução da vascularização tumoral e a prevenção da disseminação tumoral durante a cirurgia.

Koch et al.⁴⁹ verificaram que os sete doentes com NGGCT de mau prognóstico tratados com QT e RT neoadjuvantes seguidas da exérese completa da lesão residual sobreviveram entre 39-177 meses. Outro estudo obteve taxas de sobrevivência aos cinco anos superiores a 75%, para 20 NGGCT.⁵⁰

Kanamori et al.³² observaram taxas de sobrevivência de 100% e 93% aos dez anos para os NGGCT de prognósticos bom e intermédio, respectivamente, e de 56% aos três anos para os de mau prognóstico.

O tratamento consistiu em cirurgia ou QT/RT para os NGGCT de bom prognóstico (os *teratomas maduros* foram submetidos a cirurgia apenas), e em ciclos de QT com ifosfamida /cisplatina /etoposídeo (ICE), BEP, EP ou carboplatina/etoposídeo (CARE) e RT, seguidas de cirurgia, caso não existisse remissão completa, para os de prognóstico mau e intermédio. Os NGGCT com resposta completa documentada por RM após tratamento permaneceram vivos após 99 meses de seguimento médio. Os tumores com mau prognóstico tiveram recorrência precoce, *inclusive* durante o tratamento inicial. Ficou bem patente a importância da QT neoadjuvante.

A excisão cirúrgica total é, geralmente, curativa para os *teratomas maduros*. Quimioterapia e RT podem ser associadas para os *teratomas imaturos* com aumento dos marcadores tumorais, por se assumir a presença de elementos histológicos malignos.^{8,17}

Se, após QT, existir lesão remanescente, esta pode corresponder a tumor viável, necrose/tecido cicatricial, *teratoma maduro* residual com risco crescimento (“*growing teratoma syndrome*”). No último caso, a cirurgia é curativa. A cirurgia da doença residual deve também ser considerada quando os marcadores tumorais permanecem positivos em baixo nível, para caracterização histológica da lesão.⁴

A associação de QT em altas doses com transplante autólogo de medula óssea tem sido reservada para TCG intracranianos refractários ou recorrentes. Esta estratégia terapêutica parece promissora em certos TCG gonadais de alto risco e está a ser estudada para casos de doença residual activa após QT de indução. Esquemas terapêuticos sequenciais baseados na resposta estão a ser avaliados.^{1,4}

McBride e Haas-Kogan⁸ recomendam RT cranio-espinal com 24-36 Gy (individualizada em função da idade, resposta e volume tumorais), com *boost* local sobre a doença macroscópica (dose total 54 Gy) para a doença disseminada. Para doença M0, aconselham limitar os volumes de RT:

- RT de toda a área ventricular na dose de 30 Gy com *boost* local até dose total de 54 Gy, nos casos de risco intermédio com resposta completa à QT de indução

- RT cranio-espinal (36 Gy) com *boost* (dose total 54 Gy) no caso de resposta incompleta ou NGGCTs de risco elevado.

3. Tratamento da recidiva tumoral

As recidivas ocorrem mais frequentemente no local do tumor primário, com disseminação leptomeníngea em 30% dos casos.

A maioria das recidivas em *germinomas puros* é tratada adequadamente com RT associada ou não a QT.

A RT cranio-espinal pode ser utilizada nos doentes que a não receberam inicialmente. Nos casos já tratados com RT, a QT mieloablativa em alta dose com suporte autólogo de *stem cells*, seguida de RT (se margem terapêutica), pode ser considerada.^{8,51}

O prognóstico das recidivas dos NGGCT é muito sombrio, independentemente da terapêutica usada.

ENDOCRINOPATIAS, DÉFICES NEUROCOGNITIVOS E OUTRAS SEQUELAS POTENCIAIS DA RT

Muito do ímpeto para a diminuição dos volumes e doses de RT adveio da preocupação com as sequelas tardias da RT cranio-espinal, a partir da extrapolação de dados de outros tumores pediátricos tratados de modo semelhante, sobretudo do meduloblastoma.

Os tumores hipofisários e extra-hipofisários são, por si só, uma causa prevalente de hipopituitarismo.⁵²

A RT está associada, a longo prazo, a défices de atenção, memória e velocidade de processamento psicomotor. Estão descritas alterações na substância branca como calcificação, cistos lacunares e atrofia, sobretudo no córtex frontal.

Foi documentada diminuição da qualidade de vida após RT.⁵³

A irradiação craniana pode conduzir a disfunção neuroendócrina (pan-hipopituitarismo, *Diabetes Insipidus*, alterações pubertárias) e perda auditiva.

Quanto menor a idade ao diagnóstico e tratamento com RT, mais acentuados são os défices a longo prazo.

Poucos foram os estudos que avaliaram com rigor os estados neurocognitivo e endócrino dos doentes com TCG antes do tratamento.

Uma análise da função endócrina em crianças com tumores intracranianos, revelou que 66% tinham evidência de endocrinopatia pré-RT. Destas, 38% tinham deficiência de GH, 43% alterações na secreção de TSH, 22% défices na reserva de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e 13% alterações na secreção de gonadotrofinas. O estudo conclui que a incidência de endocrinopatias pré-RT é elevada, inclusivamente em doentes com tumores não adjacentes ao eixo hipotálamo-hipofisário, podendo estar a haver uma sobrestimação das sequelas da RT.

Há necessidade de estudos comparativos entre os resultados pré e pós-RT, para averiguar se existe agravamento estatisticamente significativo.⁵⁴

Ogawa et al.⁵⁵, analisaram a necessidade de terapia de substituição hormonal de 114 doentes, antes da RT e após um período de seguimento médio de 122 meses. Apenas 4% dos doentes com tumores neuro-hipofisários iniciaram hormonoterapia só após a RT, tendo todos localização supra-selar. Em 8% foram documentadas disfunções neurocognitivas

graves antes da RT, não se tendo registado novos casos após doses totais de RT < 55 Gy. O índice de Karnofsky, desempenho escolar e no trabalho foram bons, particularmente nos doentes sem envolvimento da região neuro-hipofisária.

Alguns estudos têm revelado o surgimento *de novo* de endocrinopatias após RT craniana, sobretudo em crianças e adolescentes, com correlação significativa entre a dose e intervalo temporal após terminar a RT. Estima-se que cerca de 2/3 dos doentes irradiados desenvolvam insuficiência hormonal com doses superiores a 50 Gy que incluem a base do crânio.

Um estudo demonstrou que 41% dos doentes com tumores do SNC tratados com RT, que incluiu a região hipotálamo-hipofisária e 38% dos tumores extra-hipofisários submetidos a cirurgia, desenvolveram pan-hipopituitarismo.⁵⁶

A disfunção hipofisária associada aos tumores parece dever-se ao aumento da pressão intra-selar e ao efeito compressivo directo sobre os vasos portais e a haste hipofisária, com necrose isquémica de porções do lobo anterior. Quanto à irradiação, especula-se sobre a alteração da transmissão de neurotransmissores e a possibilidade de lesão neuronal directa do hipotálamo, estrutura mais radiosensível do que a hipófise.

No caso de défice hormonal, deve-se instituir tratamento adequado, com acompanhamento a cada 6-12 meses.⁵²

A lesão do II par craniano, associada a nevríte óptica, é relatada em cerca de 2% dos doentes submetidos a irradiação hipofisária. O atingimento dos pares cranianos é raro com fracções e dose máxima inferiores a 2 Gy e 50 Gy, respectivamente.

O risco cumulativo estimado de desenvolvimento neoplásico após RT convencional é de 1,3% depois de 10 anos e 1,9% após 20 anos.

Uma avaliação de doentes com TCG submetidos a RT crânio-espinal (≤ 25 Gy) associada a dois ciclos de QT com CabEB, após uma média de 6,1 anos, revelou que apenas os casos com idade não superior a 18 anos ao diagnóstico apresentaram avaliação psicossocial inferior à média. Não foram documentadas alterações psico-sociais entre os doentes tratados com RT/QT e os que receberam apenas QT. A avaliação neurocognitiva não demonstrou alterações, exceptuando-se a diminuição do quociente de inteligência. Os NGGCT associaram-se a pior desempenho neurocognitivo relativamente aos *germinomas*, o que pode dever-se à diferença etária ao diagnóstico (média de 10,1 vs. 15,9, anos respectivamente). Constatou-se relação inversa entre o desempenho em todas as variáveis avaliadas e a idade ao diagnóstico.⁵⁷

Os estudos apontam para uma possível sobrevalorização das sequelas da RT em doentes com TCG, constatando

que, na maioria, a disfunção neuro-endócrina esteja presente pré-RT.

DISCUSSÃO DO CASO

O caso apresentado trata-se de um doente do sexo masculino, no extremo superior do intervalo etário com maior incidência de TCG intracranianos. Apesar da maior incidência de tumores pineais neste sexo, a lesão era supra-selar.

A diminuição da acuidade visual pode ser explicada pela extensão observada ao quiasma e nervos ópticos. A alteração dos campos visuais não era aparente.

Perante o quadro clínico de poliúria e ausência de causas conhecidas de diurese osmótica (*Diabetes Mellitus*, manitol, doença renal), três etiologias *major* de diminuição da capacidade de concentração urinária podem ser aventadas: polidipsia primária, *Diabetes Insipidus* central e nefrogénica.

A polidipsia primária é, com maior frequência, de causa psicogénica, sobretudo em mulheres de meia-idade. Pode também ser causada por fármacos ou por patologias hipotalâmicas que afectem o centro da sede.

As causas mais frequentes de *Diabetes Insipidus* nefrogénica podem ser, praticamente, excluídas pela anamnese. O aparecimento no adulto diminui a probabilidade de etiologia congénita. A ausência de desequilíbrios hidro-electrolíticos, uso crónico de analgésicos, infecções do tracto urinário, associada a

função renal normal, torna menos provável uma doença tubulo-intersticial adquirida. A ausência de história de uso de lítio, demeclociclina, entre outros, afasta nefrotoxicidade.

A *Diabetes Insipidus* central resulta de lesão dos osmoreceptores hipotalâmicos, núcleos supra-ópticos ou paraventriculares, ou da porção superior do tracto supra-óptico hipofisário, com défice de síntese de arginina vasopressina. Lesões locais induzidas pela cirurgia transfenoidal, trauma hipotalâmico ou da hipófise posterior, tumores, doença infiltrativa (histiocitose de células de Langerhans), causas vasculares, infecciosas ou idiopáticas, são as principais etiologias.

Um teste de privação de fluidos permite o diagnóstico diferencial entre causas de poliúria. Contudo, dado o contexto clínico, o cenário mais plausível é o de diabetes insípida central com noctúria e polidipsia secundárias. De facto, a diabetes insípida central é considerada um indicador de doença supra-selar e do terceiro ventrículo, mesmo sem evidência imagiológica de envolvimento destas estruturas.^{6, 8, 58} A boa resposta clínica à desmopressina favorece esta hipótese.

Dada a relação temporal, o significativo aumento ponderal parece ter origem comum ao restante quadro.

A obesidade hipotalâmica (OH) caracteriza-se por polifagia e aumento ponderal significativos, decorrentes de lesão estrutural hipotalâmica por tumores,

trauma, RT, psicotrópicos ou por causas genéticas que afectem o sistema da melanocortina.⁵⁹ A alteração dos mecanismos homeostáticos hipotalâmicos responsáveis pelo controlo da saciedade, fome e regulação do balanço energético, resulta em hiperfagia, aumento do tónus vagal e diminuição do tónus simpático, redução do dispêndio energético e hiperinsulinemia.⁶⁰

Os critérios de diagnóstico são a evidência de processo patológico que envolva o hipotálamo acompanhado do desenvolvimento simultâneo ou subsequente de obesidade.

Os núcleos arqueado, paraventricular, ventromedial e dorsomedial hipotalâmicos estão implicados no aumento ponderal. Todos são susceptíveis a lesões da linha média, como tumores hipotalâmicos ou pituitários com extensão supra-selar, com diminuição das respostas a estímulos anorexigénicos (leptina, insulina).⁶¹

Os craniofaringiomas e o seu tratamento (RT e, ou cirurgia) são uma das causas mais frequentes de OH, associando-se em mais de 2/3 dos casos, a aumento ponderal significativo. Uma dose de RT superior a 51 Gy e idade menor ao diagnóstico/tratamento parecem incrementar substancialmente o risco.

Os estudos que avaliam a associação entre *germinomas* com extensão hipotalâmica e OH são muito escassos. A associação parece verificar-se, ainda que a magnitude do aumento ponderal não seja

tão significativa quanto nos craniofaringiomas.⁶²

A extensão tumoral ao hipotálamo medial pode explicar a clínica de hiperfagia. Ressalva-se que a demarcação exacta entre o hipotálamo medial e lateral não é possível com TC.⁶¹ A RM permite melhor essa distinção.

No caso apresentado, a RT (30 Gy) não agravou o quadro.

Foram aconselhadas medidas nutricionais e exercício físico para controlo ponderal. Tal como observado, a OH é muito resistente às medidas de controlo de peso habituais.⁶³

Tem sido apontada a associação entre OH e endocrinopatias cranianas. A presença de diabetes insípida central sob tratamento com desmopressina parece associar-se a maior incidência de OH, pois pode reflectir lesão bilateral dos núcleos paraventriculares e supra-ópticos.^{61, 63}

No presente caso, a presença de lesão isointensa em T1 e hiperintensa em T2, demonstra bem a limitação do diagnóstico imagiológico de tumores hipotálamo-hipofisários.

Chang et al.⁶⁴ reportaram um caso clínico em que um TCG misto com idêntica localização foi erradamente diagnosticado como craniofaringioma com base nos achados clínicos e imagiológicos.

Os *gliomas* costumam ser sólidos, hipointensos em T1 e hiperintensos em T2, sendo os maiores, heterogéneos e com reforço tardio após administração de

contraste. Os *craniofaringiomas* surgem como lesões lobuladas, heterogéneas e císticas. A TC pode mostrar calcificações, sobretudo em idades pediátricas. Na RM, o componente cístico pode ser iso, hipo ou hiperintenso em T1. Em T2, os tumores, habitualmente, são hiperintensos, com captação heterogénea de contraste.

A TC/RM de todo o neuro-eixo está recomendada assim como a determinação dos marcadores tumorais no LCR e no soro. O facto de o tumor não ser *secretor* impôs biopsia.

No presente caso, não existia tradução imagiológica de disseminação tumoral pelo restante neuro-eixo. Contudo, não se pôde excluir presença de disseminação microscópica.

Alguns autores defendem que, com a dose total de RT crânio-espinal de 30 Gy utilizada, dividida em fracções de 1,5 Gy, não existe prejuízo neurocognitivo ou endocrinológico significativo.^{16, 65} Não foi utilizado *boost* local, pois o tumor tinha entrado em remissão imagiológica completa com a QT.

Após 18 meses de seguimento não há evidência de recidiva tumoral nem de défices cognitivos.

Ao diagnóstico, o doente apresentava evidência de hipopituitarismo.

A T4 livre estava baixa com TSH inapropriadamente normal, sugestivo de hipotireoidismo central. O facto de a T3 estar normal, inicialmente, é comum.⁵² O

hipotireoidismo pode também ter concorrido para o aumento ponderal.

O hipogonadismo, evidenciado pelas baixas concentrações de testosterona, tinha tradução clínica. Um estudo posterior evidenciou gonadotrofinas inapropriadamente normais, sugestivo de hipogonadismo hipogonadotrófico. Concentração de SHBG normal exclui potenciais viéses (obesidade, doença crónica) na determinação da testosterona sérica. O doente apresenta várias condições que podem concorrer para o hipogonadismo: obesidade, hiperprolactinemia e tumor supra-selar. A prolactina inibe a secreção de GnRH directamente ou por modulação das vias dopaminérgicas infundibulares. A compressão tumoral da haste hipotálamo-hipofisária pode destruir gonadotrofos circundantes.

Uma relação aumentada entre estradiol/testosterona poderia explicar a ginecomastia do doente. No caso da síndrome de Klinefelter, tende a existir um hipogonadismo hipergonadotrófico. No doente existiu atingimento da síntese de gonadotrofinas pelo *germinoma*.

A hiperprolactinemia, documentada desde o início, tem-se acentuado. Causas farmacológicas e insuficiência renal não estavam presentes no doente. O hipotireoidismo pode concorrer para hiperprolactinemia se cursar com aumento da TRH. Contudo, a sua correcção não reduziu a prolactinemia.

Qualquer lesão, como a RT e os TCG supra-selares, que afecte a síntese de dopamina hipotalâmica, a resposta dos lactotrofos ou que comprima a haste hipotálamo-hipofisária pode dificultar a comunicação de hormonas e dopamina hipotalâmicas à hipófise. A hiperprolactinemia induzida por tumores não secretores de prolactina no homem costuma ser inferior a 100µg/l, manifestando-se com diminuição da libido, infertilidade ou diminuição da acuidade visual (caso haja compressão quiasmática). Se prolongada, pode causar hipogonadismo e osteopenia.

Após tratamento tumoral não houve melhoria da hiperprolactinemia, favorecendo, além do efeito mecânico, a destruição tecidual irreversível pela lesão e, provavelmente, pelo próprio tratamento. Recomenda-se vigilância da prolactinemia.

A concentração de ACTH sérica não foi determinada. Contudo, a insuficiência adrenal secundária é sugerida por cortisolemia <100nmol/l.⁵² O doente apresentava 85,6nmol/l (3,1 µg/dL). Uma insuficiência adrenal secundária caracteriza-se por fadiga, anorexia, náusea, vômitos, hipoglicemia. Ao contrário da forma primária, não existe hiperpigmentação cutânea ou desequilíbrio hidroelectrolítico, o que é compatível com o observado no doente. A presença de outras endocrinopatias hipofisárias favorece uma hipocortisolemia secundária.

O quadro de hipopituitarismo eleva a probabilidade de a GH estar baixa.⁵² O hipopituitarismo segue um padrão típico em que a diminuição da reserva de GH antecede outros défices hormonais: GH → FSH/LH → TSH → ACTH. As manifestações clínicas incluem alterações da composição corporal (obesidade visceral), metabolismo lipídico, disfunção cardiovascular. A suplementação exógena de GH, além de algumas contra-indicações, tem sido associada a risco de recidiva tumoral.

O quadro de pan-hipopituitarismo antecedeu qualquer intervenção terapêutica. Ainda que não se possa afirmar a existência de alterações endócrinas com o tratamento, a manutenção da necessidade de suplementação hormonal, aponta para que aquele não tenha melhorado a condição.

A taxa de sobrevivência aos cinco anos para os *germinomas* é elevada com o uso de QT e RT em baixa dose. A vigilância atenta da suplementação hormonal está recomendada. A resistência da OH a medidas dietéticas pode exigir uma abordagem que inclua medidas farmacológicas.

CONCLUSÃO

Os TCG intracranianos são tumores raros, com maior incidência em idades pediátricas e localização pineal ou supra-selar habitual. A divisão em *germinomas* e

não germinomas, secretores ou não secretores, tem implicações terapêuticas e prognósticas. O diagnóstico histológico é recomendado sempre que possível, dadas as semelhanças clínicas e imagiológicas entre neoplasias com localização semelhante.

A disfunção hipotálamo-hipofisária é frequente, estando associada sobretudo aos tumores supra-selares.

A terapia multimodal é relativamente consensual. As doses actuais de RT combinadas com QT parecem não induzir sequelas significativas a longo prazo. A associação da QT permite reduzir as doses e campos da RT, sem comprometer a eficácia. No caso de ausência de atingimento do neuro-eixo e marcadores tumorais normais, a RT crânio-espinal poderá ser evitada.

São bem patentes as dificuldades de consenso quanto à melhor abordagem diagnóstica e terapêutica dos TCG intracranianos. A extrapolação de dados relativos aos tumores gonadais não parece ser suficiente. Urge a uniformização de práticas baseada em estudos com maior poder estatístico. A reduzida incidência destes tumores dificulta a realização de estudos em grande escala, pelo que é necessário que a comunidade médica internacional se una para cooperar na investigação.

Referências

1. Echevarria ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist* 2008;13:690-9.
2. Lee D, Suh YL. Histologically confirmed intracranial germ cell tumors; an analysis of 62 patients in a single institute. *Virchows Arch* 2010;457:347-57.
3. Scotting PJ. Are cranial germ cell tumours really tumours of germ cells? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006;32:569-74.
4. Kamoshima Y, Sawamura Y. Update on current standard treatments in central nervous system germ cell tumors. *Curr Opin Neurol* 2010;23:571-5.
5. Rogers SJ, Mosleh-Shirazi MA, Saran FH. Radiotherapy of localised intracranial germinoma: time to sever historical ties? *Lancet Oncol* 2005;6:509-19.
6. Villano JL, Propp JM, Porter KR, et al. Malignant pineal germ-cell tumors: an analysis of cases from three tumor registries. *Neuro Oncol* 2008;10:121-30.
7. Saleem SN, Said AH, Lee DH. Lesions of the hypothalamus: MR imaging diagnostic features. *Radiographics* 2007;27:1087-108.
8. McBride SM, Haas-Kogan D. Intracranial Germ Cell Tumors. In: *Pediatric CNS Tumors* New York: Springer; 2010.
9. Teilum G. Special tumors of ovary and testis and related extragonadal lesions : comparative pathology and histological identification. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1976.
10. Sano K. So-called intracranial germ cell tumours: are they really of germ cell origin? *Br J Neurosurg* 1995;9:391-401.
11. Okada Y, Nishikawa R, Matsutani M, Louis DN. Hypomethylated X chromosome gain and rare isochromosome 12p in diverse intracranial germ cell tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:531-8.
12. Srinivasan N, Pakala A, Mukkamalla C, Oswal A. Pineal germinoma. *South Med J* 2010;103:1031-7.
13. Takeshima H, Kuratsu J. A review of soluble c-kit (s-kit) as a novel tumor marker and possible molecular target for the treatment of CNS germinoma. *Surg Neurol* 2003;60:321-4; discussion 4-5.
14. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-109.
15. Andreu Martinez FJ, Martinez Mateu JM. Intracranial germ cell tumor mimicking anorexia nervosa. *Clin Transl Oncol* 2006;8:915-8.
16. Foote M, Millar BA, Sahgal A, et al. Clinical outcomes of adult patients with primary intracranial germinomas treated with low-dose craniospinal radiotherapy and local boost. *J Neurooncol* 2010;100:459-63.
17. Kyritsis AP. Management of primary intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 2010;96:143-9.
18. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist* 2000;5:312-20.
19. Kim A, Ji L, Balmaceda C, et al. The prognostic value of tumor markers in newly diagnosed patients with primary central nervous system germ cell tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:768-73.
20. Balmaceda C, Finlay J. Current advances in the diagnosis and management of intracranial germ cell tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:253-62.
21. Mishima K, Kato Y, Kaneko MK, et al. Podoplanin expression in primary central nervous system germ cell tumors: a useful histological marker for the diagnosis of germinoma. *Acta Neuropathol* 2006;111:563-8.
22. Santagata S, Hornick JL, Ligon KL. Comparative analysis of germ cell transcription factors in CNS germinoma reveals diagnostic utility of NANOG. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1613-8.
23. Hattab EM, Tu PH, Wilson JD, Cheng L. OCT4 immunohistochemistry is superior to placental alkaline phosphatase (PLAP) in the diagnosis of central nervous system germinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:368-71.
24. Ngan KW, Jung SM, Lee LY, Chuang WY, Yeh CJ, Hsieh YY. Immunohistochemical expression of OCT4 in primary central nervous system germ cell tumours. *J Clin Neurosci* 2008;15:149-52.
25. Mei K, Liu A, Allan RW, et al. Diagnostic utility of SALL4 in primary germ cell tumors of the central nervous system: a study of 77 cases. *Mod Pathol* 2009;22:1628-36.

26. Kretschmar C, Kleinberg L, Greenberg M, Burger P, Holmes E, Wharam M. Pre-radiation chemotherapy with response-based radiation therapy in children with central nervous system germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:285-91.
27. Kaur H, Singh D, Peereboom DM. Primary central nervous system germ cell tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4:491-8.
28. Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F, Figarella-Branger D, Dufour H, Peragut JC. Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy: review of the mortality, morbidity, and diagnostic rates in 370 cases. *Neurosurgery* 1996;39:907-12; discussion 12-4.
29. Luther N, Dunkel IJ, Souweidane MM. Dissemination of intraventricular tumors following endoscopic manipulation and third ventriculostomy. *Neuro-Oncology* 2005;7.
30. Shima H, Nishizaki T, Ishihara H, Moroi J, Fujii M, Suzuki M. Recurrent intracranial germinoma with dissemination along the ventricular catheter: a case report. *J Clin Neurosci* 2002;9:708-10.
31. Shono T, Natori Y, Morioka T, et al. Results of a long-term follow-up after neuroendoscopic biopsy procedure and third ventriculostomy in patients with intracranial germinomas. *J Neurosurg* 2007;107:193-8.
32. Kanamori M, Kumabe T, Saito R, et al. Optimal treatment strategy for intracranial germ cell tumors: a single institution analysis. *J Neurosurg Pediatr* 2009;4:506-14.
33. Souweidane MM, Krieger MD, Weiner HL, Finlay JL. Surgical management of primary central nervous system germ cell tumors: proceedings from the Second International Symposium on Central Nervous System Germ Cell Tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2010;6:125-30.
34. Finlay J, da Silva NS, Lavey R, et al. The management of patients with primary central nervous system (CNS) germinoma: current controversies requiring resolution. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:313-6.
35. Tseng CK, Tsang NM, Wei KC, Jaing TH, Pai PC, Chang TC. Radiotherapy to primary CNS germinoma: how large an irradiated volume is justified for tumor control? *J Neurooncol* 2003;62:343-8.
36. Kawabata Y, Takahashi JA, Arakawa Y, Shirahata M, Hashimoto N. Long term outcomes in patients with intracranial germinomas: a single institution experience of irradiation with or without chemotherapy. *J Neurooncol* 2008;88:161-7.
37. Jensen AW, Laack NN, Buckner JC, Schomberg PJ, Wetmore CJ, Brown PD. Long-term follow-up of dose-adapted and reduced-field radiotherapy with or without chemotherapy for central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1449-56.
38. Shikama N, Ogawa K, Tanaka S, et al. Lack of benefit of spinal irradiation in the primary treatment of intracranial germinoma: a multiinstitutional, retrospective review of 180 patients. *Cancer* 2005;104:126-34.
39. Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 1999;17:2585-92.
40. Silvani A, Eoli M, Salmaggi A, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy for intracranial germinomas in adult patients: a single-institution study. *J Neurooncol* 2005;71:271-6.
41. Khatua S, Dhall G, O'Neil S, et al. Treatment of primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:42-6.
42. Yoo KH, Lee SH, Lee J, et al. Improved outcome of central nervous system germ cell tumors: implications for the role of risk-adapted intensive chemotherapy. *J Korean Med Sci* 2010;25:458-65.
43. Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ, et al. Intensive cisplatin and cyclophosphamide-based chemotherapy without radiotherapy for intracranial germinomas: failure of a primary chemotherapy approach. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:126-33.
44. da Silva NS, Cappellano AM, Diez B, et al. Primary chemotherapy for intracranial germ cell tumors: results of the third international CNS germ cell tumor study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:377-83.
45. Raggi E, Mosleh-Shirazi MA, Saran FH. An evaluation of conformal and intensity-modulated radiotherapy in whole ventricular radiotherapy for

- localised primary intracranial germinomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:253-60.
46. Ogawa K, Toita T, Nakamura K, et al. Treatment and prognosis of patients with intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors: a multiinstitutional retrospective analysis of 41 patients. *Cancer* 2003;98:369-76.
 47. Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997;86:446-55.
 48. Weiner HL, Lichtenbaum RA, Wisoff JH, et al. Delayed surgical resection of central nervous system germ cell tumors. *Neurosurgery* 2002;50:727-33; discussion 33-4.
 49. Kochi M, Itoyama Y, Shiraishi S, Kitamura I, Marubayashi T, Ushio Y. Successful treatment of intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors by administering neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy before excision of residual tumors. *J Neurosurg* 2003;99:106-14.
 50. Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ, et al. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. *J Clin Oncol* 2004;22:846-53.
 51. Alapetite C, Brisse H, Patte C, et al. Pattern of relapse and outcome of non-metastatic germinoma patients treated with chemotherapy and limited field radiation: the SFOP experience. *Neuro Oncol* 2010;12:1318-25.
 52. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet* 2007;369:1461-70.
 53. Sugiyama K, Yamasaki F, Kurisu K, Kenjo M. Quality of life of extremely long-time germinoma survivors mainly treated with radiotherapy. *Prog Neurol Surg* 2009;23:130-9.
 54. Merchant TE, Williams T, Smith JM, et al. Preirradiation endocrinopathies in pediatric brain tumor patients determined by dynamic tests of endocrine function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:45-50.
 55. Ogawa K, Shikama N, Toita T, et al. Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: a multi-institutional retrospective review of 126 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:705-13.
 56. Agha A, Sherlock M, Brennan S, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6355-60.
 57. Sands SA, Kellie SJ, Davidow AL, et al. Long-term quality of life and neuropsychologic functioning for patients with CNS germ-cell tumors: from the First International CNS Germ-Cell Tumor Study. *Neuro Oncol* 2001;3:174-83.
 58. Reddy AT, Wellons JC, Allen JC. Refining the staging evaluation of pineal region germinoma using neuroendoscopy and the presence of preoperative diabetes insipidus. *Neuro Oncol* 2004;6:127-33.
 59. Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity. *Obes Rev* 2010;11:709-21.
 60. Lee M, Korner J. Review of physiology, clinical manifestations, and management of hypothalamic obesity in humans. *Pituitary* 2009;12:87-95.
 61. Daousi C, Dunn AJ, Foy PM, MacFarlane IA, Pinkney JH. Endocrine and neuroanatomic features associated with weight gain and obesity in adult patients with hypothalamic damage. *Am J Med* 2005;118:45-50.
 62. Ono N, Kohga H, Zama A, Inoue HK, Tamura M. A comparison of children with suprasellar germ cell tumors and craniopharyngiomas: final height, weight, endocrine, and visual sequelae after treatment. *Surg Neurol* 1996;46:370-7.
 63. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, et al. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:611-6.
 64. Chang CV, Nunes Vdos S, Felicio AC, Zanini MA, Cunha-Neto MB, de Castro AV. Mixed germ cell tumor of the pituitary-hypothalamic region presenting as craniopharyngioma: case report and review of the literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:1501-4.
 65. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Schmalfluss IM, et al. Low-dose prophylactic craniospinal radiotherapy for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:481-5.