

Tumor germinal pineal en gemelos monocoriónicos monoamnióticos adultos en UMAE 25, Monterrey Nuevo León. Reporte de caso y revisión bibliográfica

Pineal germ cell tumor in adult monochorionic monoamniotic twins at UMAE 25, Monterrey, Nuevo León: Case report and literature review

Fani Rut Miuler Mulero Navarrete¹, Paulo Adrián Rubio Rodríguez², Héctor Osvaldo Hernández Velázquez³, Silvia Judith Hernández⁴

¹ Residente de 5to año del Departamento de Neurocirugía de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 Instituto Mexicano de Seguridad Social. Monterrey Nuevo León, México.

² Departamento de Neurocirugía la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 Instituto Mexicano de Seguridad Social. Monterrey Nuevo León, México.

³ Departamento de Neurocirugía del Hospital General de Zona No. 33, Instituto Mexicano de Seguridad Social. Monterrey Nuevo León, México.

⁴ Departamento de Patología Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 Instituto Mexicano de Seguridad Social. Monterrey Nuevo León, México.

Resumen

La región pineal es una zona medial y profunda del sistema nervioso central; debido a que abarca la glándula pineal y tejidos adyacentes de diferente estirpe embrionaria, se presentan diferentes tipos de tumores en dicha región. Los tumores germinales presentan una clasificación funcional, dividiéndolos en secretores y no secretores de acuerdo a si presentan producción de marcadores tumorales como es el alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana fracción beta y antígeno placentario, siendo característicos dichos marcadores en distintos tipos de tumor, con una concentración diferente en cada subtipo. La presentación clínica que se desarrolla es debido a la profundidad de la región, manifestando datos de hipertensión intracraneal por hidrocefalia obstructiva del acueducto cerebral. El diagnóstico es multidisciplinario mediante estudios de neuroimagen como son tomografía de cráneo y resonancia magnética de encéfalo, así como estudios paraclínicos mediante los marcadores tumorales previamente mencionados en suero y con mayor especificidad en líquido cefalorraquídeo (LCR), de preferencia mediante punción lumbar, considerándolos en el abordaje para el tratamiento neuroquirúrgico citorreductor o conservador mediante radioterapia y quimioterapia. Se presenta el caso de dos hermanos gemelares monocoriónicos y monoamnióticos, presentando el 1er gemelo lesión tumoral a los 25 años debutando con datos de hipertensión intracraneal, donde se realiza tratamiento quirúrgico para resección y posterior terapia adyuvante, 5 años más tarde, su hermano gemelar (gemelo número 2) presenta mismo cuadro clínico con requerimiento de derivación ventricular, donde se realiza protocolo de estudio, con neuroimagen y punción lumbar para obtención de LCR debido a previo antecedente de su hermano, encontrando elevación de marcadores tumorales, principalmente antígeno placentario, por lo que se decide envío a radiación y quimioterapia para su tratamiento. En seguimiento por consulta externa, se evidencia la ausencia de tumor en estudio, sin requerir tratamiento neuroquirúrgico. En 2º hermano adulto se realiza tratamiento empírico con éxito (evidenciado predominantemente en pacientes pediátricos) y da pauta para mayor investigación, en relación con un proceso genético asociado.

Palabras clave: Germinoma pineal, gemelos monocoriónicos-monoamnióticos, marcadores tumorales (alfafetoproteína, antígeno placentario, gonadotropina coriónica humana fracción beta).

Correspondencia a:

Fani Rut Miuler Mulero Navarrete
fanmiuler@gmail.com

Abstract

The pineal region is a deep midline area of the central nervous system. Because it includes the pineal gland and adjacent tissues of different embryological origins, various types of tumors may arise in this region. Germ cell tumors are functionally classified as secretory and non-secretory according to their production of tumor markers such as alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, and placental alkaline phosphatase, which are characteristic of different tumor subtypes and present at varying concentrations depending on the histological subtype. The clinical presentation is related to the deep location of the lesion, commonly manifesting signs of intracranial hypertension secondary to obstructive hydrocephalus of the cerebral aqueduct. Diagnosis requires a multidisciplinary approach, including neuroimaging studies such as cranial computed tomography and brain magnetic resonance imaging, as well as paraclinical studies involving the previously mentioned tumor markers measured in serum and, with greater specificity, in cerebrospinal fluid (CSF), preferably obtained by lumbar puncture. These findings are considered when determining either cytoreductive neurosurgical treatment or conservative management with radiotherapy and chemotherapy. We present the case of two monochorionic monoamniotic twin brothers. The first twin developed a pineal tumor lesion at 25 years of age, presenting with signs of intracranial hypertension, and underwent surgical resection followed by adjuvant therapy. Five years later, his twin brother (twin number 2) presented with the same clinical picture, requiring ventricular shunting. Given his brother's history, a diagnostic protocol including neuroimaging and lumbar puncture for CSF analysis was performed, revealing elevated tumor markers, predominantly placental alkaline phosphatase. Based on these findings, treatment with radiotherapy and chemotherapy was initiated. During outpatient follow-up, complete absence of the tumor was demonstrated, without the need for neurosurgical intervention. In this second adult twin, successful empirical treatment was achieved—an approach predominantly reported in pediatric patients—thus opening the possibility for further investigation regarding a potential associated genetic process.

Keywords: Pineal germinoma, monochorionic-monoamniotic twins, tumor markers (alpha-fetoprotein, placental alkaline phosphatase, beta-human chorionic gonadotropin).

Introducción

La región pineal, se encuentra a nivel medial y profunda del sistema nervioso central, está formada por la glándula pineal y un conjunto de estructuras de diversos orígenes embrionarios⁴. Por lo cual, existe una amplia gama de tumores primarios que se encuentran en esta región.

La clasificación histológica de la OMS incluye las siguientes variantes para este tipo de tumores: células germinales, del parénquima pineal, de origen embrionario y estructuras adyacentes. Las lesiones más frecuentes son los tumores derivados de células germinales y tumores del parénquima pineal⁵.

Los tumores germinales, representan del 0,2% al 1,7% de todos los tumores intracraneales primarios. Siendo el 1% de las neoplasias intracraneales de la región pineal, y más del 50% de origen germinal¹. Son más comunes en los pacientes pediátricos, y aproximadamente el 90% se diagnóstica en menores de 20 años, siendo una presentación rara en adultos y predominantemente en varones en una proporción 3:1, lo que da una incidencia de 0,1 por cada 100.000 personas al año, así como en últimos estudios se evidencian mayor predominio en población asiática³.

Todas las hipótesis acerca de los tumores germinales intracraneales, tienen en común la participación de células totipotenciales, es decir, células que producen tejidos embrionarios y extraembrionarios⁶.

Para comenzar a estudiar las lesiones a nivel pineal se consideran diversas teorías, para explicar el sitio frecuente de su localización, entre estas teorías; la primera “teoría embriónica” propone una inadecuada migración celular durante la

cuarta semana de gestación, ubicándose sobre la línea media cerebral, y la segunda “teoría de células germinales”, la cual habla acerca de una distribución inadecuada de las células embrionarias totipotenciales, para proporcionar funciones reguladoras en diferentes sitios¹⁴.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la presentación clínica depende principalmente del sitio del crecimiento tumoral, generando un efecto compresivo de las regiones adyacentes⁹. La tasa de crecimiento tumoral representa la rapidez con la que se instaura el cuadro clínico. Siendo la hidrocefalia el cuadro más común de presentación, debido a la cercanía con el acueducto cerebral (de Silvio).

Una de las principales manifestaciones es el síndrome de Parinaud también conocido como síndrome mesencefálico dorsal, que se puede encontrar en el 50%-75% de los pacientes con tumor pineal según Ostrom⁸. Explica que la diplopía puede ser causada por parálisis del cuarto o sexto nervio craneal debido a la hidrocefalia o por la compresión del mesencéfalo dorsal. Los pacientes adoptarán una inclinación de la cabeza característica, que se llama signo de Bielschowsky.

Los tumores de mayor dimensión pueden extenderse hacia la fosa posterior, comprimiendo el vermis superior y los pedúnculos cerebelosos superiores, lo que produce ataxia y nistagmo horizontal. La compresión del tegmento del mesencéfalo puede resultar en debilidad muscular, así como disminución del estado de alerta, oftalmoparesia, midriasis, anisocoria y/o ptosis, por la relación con los núcleos de los nervios craneales y el sistema reticular ascendente con el que se relaciona.

Los tumores germinales, presentan características macroscópicas como son de predominio sólido, en algunas

ocasiones presentan zonas quísticas, y microscópicamente son color grisáceo, rosado-café, con capacidad de infiltración al tejido circundante, además de diseminación por el espacio subaracnoideo y líquido cefalorraquídeo, por lo que puede presentar metástasis a todo el neuroeje¹⁰.

Para realizar el abordaje diagnóstico de este tipo de lesiones, los estudios de neuroimagen (tomografía de cráneo y resonancia magnética de encéfalo) son esenciales, ya que de manera indirecta nos reportan características de la lesión tumoral, siendo también útiles así la presencia de marcadores tumorales en suero y líquido cefalorraquídeo (prioritariamente más sensibles por punción lumbar) son un componente indispensable¹¹.

Dentro de los marcadores tumorales que se encuentran en tumores germinales y teratomas puros, se encuentran¹²:

- Alfafetoproteína: son producidos por el saco vitelino, sus valores normales son de 5 ng/ml. Si se encuentra elevado se sospecha de tumores del seno endodérmico.
- Subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana: es producida por el trofoblasto y sus valores normales son menores de 5 ng/ml. Se encuentra elevado en coriocarcinomas.
- Fosfatasa alcalina placentaria: con valores normales de 44-147 UI/LT, se utiliza para el diagnóstico del germinoma.

Los factores que actualmente se conocen que influyen en el pronóstico de los tumores pineales incluyen: la extensión en la resección quirúrgica, la radio sensibilidad, la quimio sensibilidad y la tendencia a la diseminación.

Los tumores de células germinales se han clasificado de acuerdo al pronóstico de sobrevida de acuerdo a su histología, mediante la clasificación modificada de la universidad de Hokkaido⁷:

- Buen pronóstico: germinoma y teratoma maduro.
- Pronóstico intermedio: teratoma inmaduro y teratoma mixto.
- Mal pronóstico: carcinoma embrionario y tumor del saco vitelino.

Por lo tanto, tanto las muestras histológicas, así como los marcadores tumorales específicos (ya sea en líquido cefalorraquídeo o en suero) pueden ser decisivos en el manejo de estos tumores y ningún tratamiento curativo debe iniciarse sin alguno estos elementos⁸.

Los tumores de la región pineal son aún un reto quirúrgico para los neurocirujanos, debido a la profundidad del sitio de la lesión, así como de las estructuras adyacentes y su vascularización, presentando altas tasas de mortalidad aproximadamente un 90% a principios del siglo XX. Horsley realizó el primer intento de escisión quirúrgica de una lesión pineal en 1910, pero Krause describió por primera vez el abordaje supracerebeloso infratentorial para la resección de estas tumoraciones en 1926. Posteriormente, en 1936, Dandy realizó el primer abordaje interhemisférico para la resección de un tumor en esta localización¹³.

Objetivos

Realizar reporte de caso clínico y revisión de bibliografía

de tumor germinal pineal en gemelos monocoriónicos monoamnióticos, identificado en Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 IMSS, de Monterrey Nuevo León.

Material y Métodos

Se realiza revisión de historia clínica en expediente clínico electrónico de la UMAE No. 25 IMSS y Hospital general de zona No. 33 de Monterrey Nuevo León, obteniendo antecedentes, cuadro clínico, exploración física, estudios de neuroimagen, tratamiento y abordaje quirúrgico, reporte histopatológico y evolución postquirúrgica por seguimiento de consulta externa. Se elabora análisis de caso clínico debido a presentación atípica en el paciente, en relación con pico de incidencia, así como la relación genética que se presenta en dicho caso y los diferentes tipos de tratamiento en ambos pacientes.

Caso clínico

Se presenta masculino de 25 años de edad (gemelo 1), que inicia en 2018, con cefalea holocraneana intensidad 8/10 de EVA, tipo opresiva, que iniciaba a nivel frontal y se irradiaba a región suboccipital y orbitaria, acompañada de náusea y vómitos de contenido gastroalimentario en 5 ocasiones, con toma de analgésico sin mejoría, por lo que acude a hospital de segundo nivel de atención, donde se realiza estudio de imagen de tomografía de cráneo, evidenciando hidrocefalia obstructiva, por lo que es intervenido quirúrgicamente colocando derivación ventriculoperitoneal frontal derecha, cursando su estado postquirúrgico sin complicaciones.

Continúa protocolo de estudio con resonancia magnética contrastada de encéfalo, mostrando lesión en región pineal, como causa de cuadro clínico previo, así también solicitando marcadores tumorales en suero y líquido cefalorraquídeo por punción lumbar.

- 21 de junio de 2019: alfa feto proteína 5,22 ng/dl y gonadotropina coriónica humana fracción beta 12,15 mUI/ml, no se cuenta con marcador de antígeno placentario.

Se realiza cirugía electiva mediante abordaje suboccipital supracerebeloso infratentorial más resección parcial de la lesión el 24 de julio de 2019, en UMAE 25 de Monterrey Nuevo León. Evidenciando de manera macroscópica una lesión a nivel pineal blanda de color café claro, desplazando anteriormente tercer ventrículo y posteriormente porción mesencefálica en su techo, adherible a parénquima adyacente.

En apoyo con neuropatología se obtiene reporte histopatológico con folio 1905401: estableciendo diagnóstico de germinoma pineal y realizando inmunohistoquímica positiva a PLAP y CD117 (Figura 1).

Posteriormente, se envía a oncología médica para tratamiento adyuvante, siendo candidato a tratamiento con bleomicina, etopósido y cisplatino por 4 ciclos, último ciclo el 10 de noviembre de 2019. Se envía a radioncología quienes inician radioterapia en neuroeje 36 Gy por 20 fracciones y 2da fase con 18 Gy por 10 fracciones, última el 18 de marzo de 2020, obteniendo como control de marcadores tumorales:

- 13 de septiembre de 2019: AFP 2,35 ng/ml, B-HCG 1,68

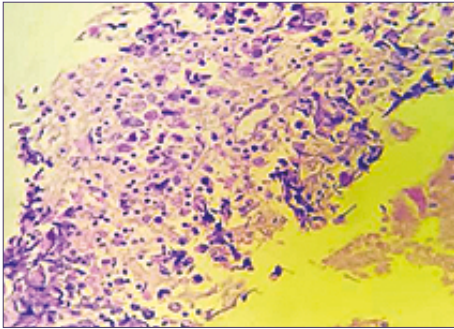


Figura 1. Corte histológico con hematoxilina y eosina, visión 40x40. Compuesta de células con presencia de nucléolo prominente formando nidos los cuales se encuentran rodeados por linfocitos.

- mIU, LDH 266.
- 04 de septiembre de 2019 AFP 1,78 ng/ml, B-GCH 13,37 mIU, DHL 22.
- 5 de noviembre de 2019: AFP 7,98 ng/ml, B-GCH 0,1 mIU, DHL 191.
- 17 de octubre de 2019: AFP 3,05 ng/ml, B-HCG 0 mIU, LDH 172.
- 07 de mayo de 2020: AFP 2,19 ng/ml, B-HCG 0,06 mIU, LDH 127.
- 07 de enero de 2020: AFP 5,08 ng/ml, B-HCG 0,14 mIU, DHL 256.

Actualmente, el paciente se encuentra neurológicamente con puntaje en Escala de Coma de Glasgow de 15 puntos, con secuela de hemianopsia temporal derecha como secuela

postquirúrgica, se egresa por neurocirugía a seguimiento en su hospital de segundo nivel (Figura 2).

En el año 2023, hermano gemelar monocoriónico monoamniótico, 5 años después de la presentación de lesión tumoral del gemelo n° 1. Masculino de 30 años de edad (gemelo 2), inicia con sintomatología de hipertensión intracraneal, por lo que se solicita tomografía de cráneo, evidenciando hidrocefalia obstructiva de origen tumoral en región pineal, realizando derivación ventriculoperitoneal frontal derecha el 3 de marzo de 2023 en hospital de segundo nivel número 33, de Monterrey Nuevo León, sin complicaciones.

Se solicita resonancia magnética de encéfalo contrastada, así como punción lumbar para obtención marcadores tumorales séricos y en líquido cefalorraquídeo, debido al previo antecedente familiar (Figura 3).

Marcadores Tumorales en suero:

- 27 de junio de 2023: AFP 2,61 ng/ml, ACE < 1,73.
- 30 de octubre de 2023: AFP 5,24 ng/ml, GCHB < 2,3 mIU, DHL 149.
- 09 de noviembre de 2023: AFP 3,0 ng/ml, GCHB < 2,3 mIU, DHL 120.

Marcadores tumorales en LCR:

- LCR AFP: < 0,5 ng/ml.
- LCR GCH: 53,4 mIU.
- 02 de febrero de 2024: AFP 4,55 ng/ml, GCHB < 2,3 mIU, DHL 147.
- 10 de enero de 2024: AFP 2,4 ng/ml, GCHB < 2,3 mIU, DHL 146.

De acuerdo a lo observado en estudio y estudios paraclí-

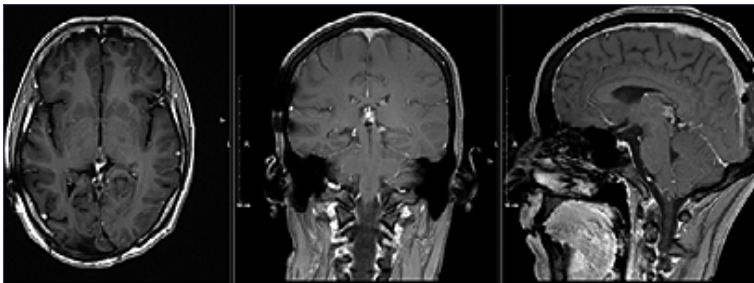


Figura 2. RMN de encéfalo 17.10.2023 postquirúrgica de gemelo n° 1, en cortes axiales, coronales y sagitales se evidencia a nivel pineal imagen homogénea que realza al medio de contraste de 2 cm aproximadamente.

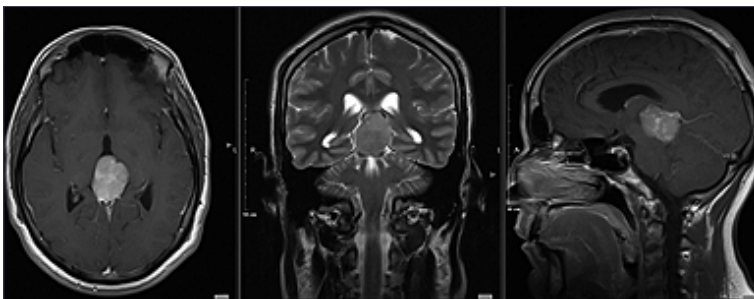


Figura 3. RMN encéfalo del 4.07.2023 de gemelo n° 2, corte axial, coronal y sagital con evidencia de lesión en región pineal de comportamiento heterogéneo con dimensión de 4x5x4,5 cm, con realce al medio de contraste de manera homogénea.

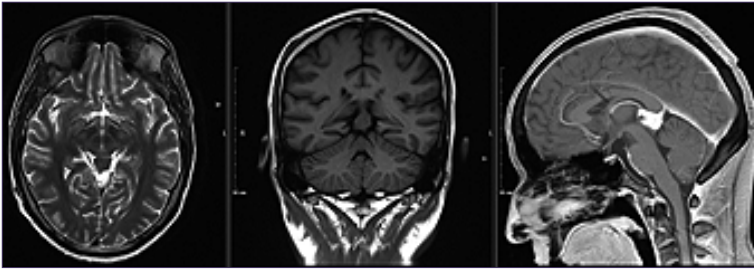


Figura 4. RMN encéfalo del 22.04.2024 gemelo n° 2 ponderada en t1, t2 y t1 gadolinio, corte axial, coronal y sagital evidencia imagen en la región pineal de comportamiento heterogéneo de 2x1x1 cm, que realza al medio de contraste de manera homogénea.

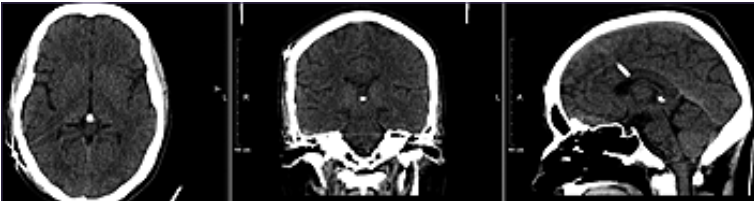


Figura 5. TAC de cráneo del 15.05.2024 gemelo n° 2, corte axial, coronal y sagital evidencia imagen en la región pineal de comportamiento heterogéneo de 1x1x1 cm con calcificación, homogénea.

nicos, más el antecedente de su hermano gemelar, se envía a radioncología y oncología médica, el cual se toma la decisión de ser candidato para radioterapia de neuroeje 36 Gy en 20 fracciones y segunda fase 18 y en 10 fracciones última el 26 de diciembre de 2023 y quimioterapia con bleomicina, etopósido y cisplatino por 6 ciclos, última dosis el 24 de marzo de 2024, aún en seguimiento médico con estudios de imagen periódicos, con adecuada respuesta por medio de estudios paraclínicos y por imagen (Figuras 4 y 5).

Últimos estudios de LCR por punción lumbar del 3 de mayo de 2024:

- Gonadotropina coriónica humana < 0,6 IU/L.
- Alfa feto proteína < 0,5 UI/L.

Actualmente, el paciente (gemelo número 2) se encuentra neurológicamente estable con puntaje de Escala de Coma de Glasgow de 15 puntos, pupilas isocóricas de 2 mm, sin afectación de nervios craneales, con fuerza muscular 5/5 en escala MRC en las cuatro extremidades. Aún en seguimiento por parte de oncología médica y radioncología, así como neurocirugía en hospital de segundo nivel.

Discusión

Los germinomas pineales pertenecen a los tumores de células germinales, que presentan asociación con las gónadas.

Como se ha mencionado los tumores germinales del SNC, son una neoplasia maligna poco frecuente, que se presenta de predominio en pacientes pediátricos y presentan una localización medial, a nivel de la región pineal (50%-65%), la región supraselar (25%-35%) y los ganglios basales/tálamo (5%-10%) o supraselar¹⁶.

Clínicamente se presentan hasta el 90% con datos de hidrocefalia, requiriendo un drenaje ventricular, se sugiere realizar derivación ventricular externa debido a que se han presentado metástasis peritoneales después de derivación ventriculoperitoneal¹⁷.

Se han reportado diversos estudios donde se evidencia que existe metástasis de dicha lesión, debido a la proximidad con el acueducto de Silvio, se evidencia usualmente metástasis en gota, por lo que es importante durante el estudio de la patología realizar estudios de complementación al neuroeje¹⁸.

El reporte histopatológico es el estándar de oro para el diagnóstico. Sin embargo, los marcadores tumorales pueden teóricamente eludir la necesidad de cirugía para el diagnóstico. Estos marcadores se obtienen mejor del líquido cefalorraquídeo de la punción lumbar o ventriculostomía. El germinoma puede secretar pequeñas cantidades de gonadotropina coriónica humana beta (b-HCG) por lo general b-HCG es inferior a 50 mUI/ml para distinguir el tumor de coriocarcinoma. La fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) en el LCR en los germinomas fueron más altos que en los no germinomas utilizando el inmunoensayo enzimático quimioluminiscente (CLEIA), lo que sugiere que los niveles de PLAP tienen una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, cuando se correlacionó con la biopsia, en estudio retrospectivo de 2023¹⁴.

Como es conocido, no se requiere de tratamiento cito reductor para el tratamiento de germinoma pineal puro, debido a que este tipo de lesiones son radio sensible y quimio sensible; sin embargo, debido a que en estudios oncológicos pediátricos donde se ha realizado solo tratamiento con radiación a dosis de 30Gy, se ha evidenciado que existe una disminución cognitiva de los pacientes a largo plazo. Por lo que actualmente se ha utilizado la terapia combinada.

Calaminus et al., informan que los pacientes con ger-

minomas intracraneales que recibieron tratamiento con quimioterapia con carboplatino, etopósido e ifosfamida o 2 cursos de carboplatino y etopósido alternando con etopósido e ifosfamida seguido de radioterapia local, tuvieron una supervivencia general a 5 años, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de eventos para el tratamiento combinado del 96%, 88% y 88%, respectivamente¹⁹. Se encontraron resultados similares en el ensayo clínico de fase II ACNS0122 ("Informe final de los resultados de un ensayo prospectivo multinacional no aleatorizado para niños y adultos con germinoma intracraneal que compara la irradiación craneoespinal sola con quimioterapia seguida de irradiación focal del sitio primario para pacientes con germinomas intracraneales. Neurooncología. 2013") y el ensayo clínico de fase II ACNS1123.

Sin embargo, no existen tantos estudios con suficiente información relacionados con alteraciones cromosómicas, pero se ha evidenciado hipometilación del ADN en tumores germinales, así como la expresión abundante de genes vinculados a la respuesta inmunitaria (CCL8, CD72 e IL6R), que son compatibles con la infiltración de linfocitos¹⁵.

Conclusión

Debido a la baja incidencia de la patología en pacientes adultos, se carece de la información genética suficiente para normar la conducta de tratamiento, sin embargo, en la revisión del presente caso, se observa una forma de presentación en adultos jóvenes, con la característica distintiva de ser gemelos monocoriónicos monoamnióticos, con 5 años de diferencia en la presentación, y otorgando tratamiento diferente, uno presentando tratamiento quirúrgico y terapia adyuvante y el otro gemelo siguiendo las pautas establecidas en pacientes pediátricos en las que solo se utilizó tratamiento con quimioterapia y radioterapia debido a los antecedentes y se logró demostrar adecuada respuesta con remisión completa del tumor.

Consideramos que nos encontramos ante un caso con una asociación genética definitiva al ser pacientes monocoriónicos monoamnióticos, por lo que se requiere mayor investigación para determinar las vías genéticas asociadas al desarrollo de ésta patología.

Referencias

1. Nath, J., Roy, P. S., Sarma, G., Sarma, B., & Khanikar, D. (2023). Pineal gland germinoma with spinal drop metastases: A case report and review of literature. *Journal Of Cancer Research And Therapeutics*, 19(Suppl 2), S904-S908. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_657_22.
2. Phuttharak, W., Wannasarnmetha, M., Lueangkasut, P., Warasawapati, S., & Mukherji, S. K. (2023). Differentiation between germinoma and other pineal region tumors using diffusion and susceptibility-weighted MRI. *European Journal Of Radiology*, 159, 110663. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110663>.
3. Rodríguez, L. J., & Maldonado-Pijoan, X. (2022). Pineal germinoma in a young adult: A case report. *Cancer Reports*, 5(9). <https://doi.org/10.1002/cnr2.161>.

4. Stephens, S., Kuchel, A., Cheuk, R., Alexander, H., Robertson, T., Rajah, T., Tran, Q., & Inglis, P. (2021). Management trends and outcomes of pineal germinoma in a multi-institutional Australian cohort. *Journal Of Clinical Neuroscience*, 90, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.006>.
5. Upadhyayula, P. S., Neira, J. A., Miller, M. L., & Bruce, J. N. (2023). Benign and Malignant Tumors of the Pineal Region. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, 153-173. https://doi.org/10.1007/978-3-031-23705-8_6.
6. Ogiwara, H. (2022). Second-look surgery for pineal region tumors. *Child S Nervous System*, 39(9), 2349-2352. <https://doi.org/10.1007/s00381-022-05676-4>.
7. Vasiljevic, A., Szathmari, A., Champier, J., Fèvre-Montange, M., & Jouvét, A. (2015). Histopathology of pineal germ cell tumors. *Neurochirurgie*, 61(2-3), 130-137. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2013.06.006>.
8. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol*. 2017;19(suppl-5):iv1-v100. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox1587>.
9. Truitt G, Gittleman H, Leece R, Ostrom QT, Kruchko C, Armstrong TS, et al. Partnership for defining the impact of 12 selected rare CNS tumors: a report from the CBTRUS and the NCI-CONNECT. *J Neurooncol*. 2019;144(1):53-63. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03215-x9>.
10. Nam JY, Gilbert A, Cachia D, Mandel J, Fuller GN, Penas Prado M, et al. Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation: a single institution experience. *Neurooncol Pract*. 2020;12(6):613-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/nop/npaa024>.
11. Shimony N, Choudhri AF, Lucas J, Klimo Pineal Region Tumors. *Research Gate*. 2019. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-31512-6_88-1.
12. Frappaz D, Faure Conter C, Szathmari A, Valsijevic A, Mottolese C. The management of pineal tumors as a model for a multidisciplinary approach in neuro-oncology. *Neurochirurgie* 2015; 61:208-211.
13. Sano K. Alternate surgical approaches to pineal region neoplasms. En: *Operative Neurosurgical Techniques*. Schmideck HH, Sweet WH (Eds). 3rd Ed. Saunders. Philadelphia. 1995, pp. 743-754.
14. Aihara Y, Watanabe S, Amoro K, et al. Los niveles de fosfatasa alcalina placentaria en el líquido cefalorraquídeo podrían tener un papel decisivo en el diagnóstico diferencial de los tumores de células germinales. *J Neurosurg* . 2019; 131 :687-694. doi: 10.3171/2018.3.JNS172520 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
15. Marker DF, Pearce TM. Tumores de células germinales del sistema nervioso central: una breve revisión y consideraciones específicas del sitio. *Semin Diagn Pathol* . 2022; 40 :47-51. doi: 10.1053/j.semmp.2022.07.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
16. Ferla S, Sparta S, Giordano R, Zorat PL, Marin G, Meneghetti G. Germinoma pineal: diagnóstico, tratamiento y respuesta tumoral. *Ital J Neurol Sci*. 1987; 8 (3):267-270. [PubMed] [Google Scholar].
17. Xu K, Khine K, Ooi Y, Quinsey C. Una revisión sistemática de las metástasis extraneurales relacionadas con la derivación de tumores primarios del sistema nervioso central. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018; 174 :239-243. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.09.038

- [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
18. Ilcus C, Silaghi H, Georgescu C, et al. Patología molecular y terapias dirigidas para el tratamiento personalizado del germinoma del sistema nervioso central. *J Pers Med* . 2021; 11 (7):661. doi: 10.3390/jpm11070661 [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
 19. Calaminus G, Kortmann R, Worch J, et al. SIOP CNS GCT 96: informe final de los resultados de un ensayo prospectivo multinacional no aleatorizado para niños y adultos con germinoma intracraneal que compara la irradiación craneoespinal sola con quimioterapia seguida de irradiación focal del sitio primario para pacientes con germinomas intracraneales. *Neurooncología*. 2013; 15 (6):788-796. doi: 10.1093/neuonc/not019 [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].