

TUMORES DA REGIÃO PINEAL

Janio Nogueira
Bruno Lima Pessoa
Márcio Christiani
Antônio Aversa Dutra do Souto

INTRODUÇÃO

A despeito do seu reduzido tamanho, a glândula pineal é uma estrutura dotada de alta complexidade em sua constituição. É localizada ao mesmo tempo na transição epitálamo-mesencefálico, no teto mesencefálico e na parede posterior do terceiro ventrículo. É cercada pela comissura posterior, ventralmente, pela comissura habenular, dorsalmente, e pelo esplênio do corpo caloso, superiormente.^{82,98}

Pelos diferentes tipos de tecidos normalmente situados em um reduzido espaço, como o parênquima da pineal propriamente dita e células gliais, um espectro diversificado de tumores pode originar-se nessa região. Além disso, é um local de metástases em decorrência da ausência de barreira hematoencefálica em sua estrutura.⁸²

Do ponto de vista histopatológico, é constituída de pineócitos, escassos astrócitos e tecido conectivo vascularizado abundante. É responsável pela produção de melatonina, substância sintetizada a partir da serotonina, que atua na manutenção do ciclo sono-vigília.^{82,98}

Considerados tumores raros, os tumores da região da pineal compreendem um grupo heterogêneo de lesões originadas na pineal propriamente dita ou em estruturas próximas, como no tentório, tálamo ou mesencefálico. No entanto, a nomenclatura “tumores da pineal” deve ser utilizada exclusivamente para tumores do corpo da pineal.¹¹⁵

Tumores originados na região falcotentorial, como os meningiomas e astrocitomas do tegmento mesencefálico, não são considerados tumores pineais propriamente ditos, e sim, tumores da região da pineal. Os verdadeiros tumores da pineal compreendem os tumores de linhagem germinativa (p. ex., germinomas) e os tumores do parênquima da glândula, como os pineocitomas e os pineoblastomas (Tabela 1).¹¹⁵

Tabela 1 Classificação dos tumores da pineal

Tumores da região da pineal
Meningeoma falcotentorial
Glioma do tegmento mesencefálico
Metástases
Tumor papilar da região da pineal
Tumores primários da pineal
Tumores do parênquima da pineal
Pineoblastoma
Pineocitoma
Tumores de diferenciação intermediária
Tumores de linhagem germinativa
Germinoma
Teratoma
Maduro
Imaturo
Teratoma com transformação maligna
Tumor de saco amniótico
Carcinoma embrionário
Coriocarcinoma
Tumor de células germinativas misto

Fontes: Louis et al. e Kleihues et al.^{66,77}

Apesar de os tumores da região da pineal serem raros, constituem um desafio terapêutico ao neurocirurgião pela sua localização anatômica de difícil acesso e pela presença de um complexo sistema venoso em suas adjacências, criando a possibilidade de lesão vascular inadvertida durante o ato operatório.

Na maioria dos casos, o sistema venoso profundo situa-se na superfície dorsal do tumor, o que implica uma visualização precoce dele no procedimento cirúrgico. Além disso, o grau de infiltração do tumor no tálamo e lâmina quadrigeminal determina o grau de ressecção cirúrgica.¹⁵

A adequada conduta terapêutica e, quando indicado, a escolha do melhor acesso cirúrgico são de fundamental importância. Sabe-se que um número significativo dessas lesões é curado por tratamento cirúrgico isolado. Além disso, percentual expressivo delas tem o seu diagnóstico dificultado por biópsia simples, tornando a ressecção cirúrgica com amostra de tumor em quantidades maiores importante para um adequado diagnóstico.⁵

A maioria das lesões da região da pineal é tratada por meio de uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. No entanto, algumas dessas lesões têm curso benigno, devendo somente ser acompanhadas clinicamente, com exames de imagem seriados.

Diferentes tipos de acesso cirúrgico, como o acesso occipital transtentorial e o acesso supracerebelar infratentorial, são utilizados para os tumores da região da pineal, com os resultados mais diversos possíveis. No entanto, a escolha do acesso cirúrgico ideal ainda é motivo de discussão.^{51,61}

Do ponto de vista histopatológico, radiológico e clínico, podem apresentar um espectro diversificado, constituindo-se de lesões heterogêneas no aspecto radiológico e patológico, e com história natural e resposta à quimioterapia e radioterapia nos dois extremos de gravidade.^{67,115}

Em 1904, em seu artigo intitulado *O estabelecimento de hérnia cerebral como medida descompressiva para tumores*, Cushing relata uma descompressão cirúrgica em um paciente jovem e com um tumor da região da pineal. Da mesma forma como nos deparamos com esses tumores atualmente, Cushing já descrevia o grande desafio em tratar essas lesões.²⁸

De forma similar, Krause, em 1911, relata o acesso infratentorial supracerebelar para tratamento das lesões situadas na região da pineal. Em uma descrição de caso, esse autor cita um tumor de pineal ressecado em posição sentada e com bom resultado cirúrgico, tornando tal acesso amplamente conhecido até os dias atuais.⁶⁹

Em um estudo realizado em 12 cães, Dandy, em 1911, realizou ressecção da pineal, via acesso parieto-occipital. Com desfecho desanimador por conta da morte de todos os cães, Dandy optou por um acesso um pouco mais anterior, evitando assim a lesão da veia de Galeno. Postulou, dessa forma, o emprego desse acesso também em humanos, publicando, em 1921, a realização do acesso em três pacientes.²⁹

Considerado o precursor da neurocirurgia moderna, em particular da microcirurgia, Yasargil descreveu a utilização de dois tipos de acessos para tumores da região da pineal: o parieto-occipital inter-hemisférico e o supracerebelar infratentorial paramediano. Em sua série

de 18 casos publicados, o autor descreve a ressecção total em todos os casos, sem nenhum óbito relacionado ao procedimento, enfatizando, assim, o importante papel da microcirurgia.¹²⁰

Em duas publicações mais recentes, por Stein BM em 1971 e Bruce JN e Stein BM em 1995, esses autores descrevem 154 pacientes com tumores da região da pineal submetidos à ressecção por acesso infratentorial supracerebelar, com baixa morbimortalidade. Tal fato deveu-se à utilização de aparato microcirúrgico mais refinado e, principalmente, à utilização do microscópio cirúrgico. Até então considerada uma cirurgia de alta mortalidade, teve os seus resultados significativamente melhorados com o uso de técnica microcirúrgica.^{13,111}

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os tumores da região da pineal são considerados raros, perfazendo em torno de 1 a 2% dos tumores intracranianos primários no ocidente e até 8% na população asiática, mais especificamente no Japão - esse último dado justificado pela alta prevalência de germinomas. Quando separados por faixa etária, encontra-se 0,4% de prevalência na população adulta e 2,8% em crianças com até 19 anos de idade.^{36,93}

Em relação ao sexo, parece haver uma maior predileção pelo sexo masculino nos tumores de linhagem germinativa, com a proporção de masculino:feminino podendo alcançar até 10: 1. O mesmo não se pode dizer em relação aos tumores do parênquima da pineal, nos quais não há predileção por sexo.^{59,93}

Em termos de frequência, os tumores de linhagem germinativa correspondem a 35 a 75% dos casos em diferentes séries, com tumores do parênquima da pineal sendo os segundos mais frequentes, com 15 a 30% dos casos. Dos tumores originados na pineal propriamente dita, o tipo histológico que predomina nos países ocidentais é o de lesões não células germinativas, como os tumores do parênquima da pineal e os gliomas, enquanto nos países orientais há um predomínio de germinomas (Tabela 2).^{40,67,84}

Entre os tumores do parênquima da pineal, pode-se citar os pineocitomas, os pineoblastomas, os tumores da pineal de diferenciação intermediária e os tumores mistos pineocitomas/pineoblastomas. Entre esses subtipos histológicos, o pineocitoma aparece como o de característica mais benigna, podendo até mesmo simular uma glândula pineal normal e com altas taxas de sobrevivência em 5 e 10 anos.^{52,106}

Felizmente, o clássico tumor de parênquima de pineal em adultos é o pineocitoma, cuja ressecção total promove um controle em longo prazo da doença em al-

Tabela 2 Epidemiologia dos tumores da região da pineal por local

Local	Pendl G, 2002 ⁹⁶	Bruce JN, Stein BM, 1995 ¹³	Takakura K, Matsutani M, 1993 ¹²²			
	Europa	Estados Unidos	Japão			
Células germinativas	21	18,26%	57	37%	117	78%
Células pineais	37	32,17%	35	23%	4	3%
Células gliais	20	17,40%	43	28%	21	14%
Outros	37	32,17%	19	12%	8	5%
Total	115		154		150	

Fonte: Pendl G., 2002.

tas taxas. Em menor proporção dos pacientes, pode-se encontrar pineoblastomas e tumores de linhagem intermediária. Pelo reduzido número de casos na literatura, os dados de prognóstico dos dois últimos subtipos histológicos são pouco conhecidos.^{21,60}

Embora extremamente incomuns na região da pineal, as metástases também podem ser encontradas nessa região. Em uma revisão de 191 casos de tumor da região da pineal operados, publicada em 2006 por Lassman et al., os autores encontraram somente 10 casos (5%) de metástases da região da pineal.⁷¹

Desses, em todos os casos o tumor primário estava em remissão ou não era conhecida a sua natureza. O foco pulmonar foi o mais comumente encontrado (três casos), e a disseminação leptomeníngea foi evidenciada em 6 de 9 casos avaliados, com nenhum desses pacientes sobrevivendo mais do que um ano.⁷¹

Embora pouco frequentes, também são descritos outros tumores da região da pineal, como gliomas, ependimomas e teratoide atípico ou rabdoide.⁵³

Em geral, a história natural dos tumores da região da pineal é boa e, se tratados de forma adequada, têm sobrevida alta em 5 a 10 anos.^{52,104,105} No entanto, na maior série publicada até então, Obrador et al. relataram, em 1976, 200 casos operados. Desse total, ocorreram 76 óbitos, perfazendo uma mortalidade de 38% durante a era pré-microcirúrgica. Séries mais recentes demonstram um cenário mais animador, com Pendl demonstrando uma série de 100 pacientes operados, com mortalidade de 3%.^{104,105}

Os cistos da região da pineal são lesões mais comumente encontradas em mulheres, na meia-idade, e diferenciam-se dos tumores propriamente ditos por não se tratarem de uma lesão neoplásica. São de natureza benigna e geralmente sem sintomatologia associada, e são considerados incidentalomas, em até 4,3% das RNM realizadas por outros motivos.^{9,20}

Em termos epidemiológicos e baseado na revisão de prontuários do Instituto Nacional do Câncer (Tabela 3), encontrou-se uma prevalência significativamente maior de tumores de células pineais do que de tumores de ori-

gem germinativa. Isso vai de encontro com o estudo realizado por Pendl em 2002, porém contrário aos trabalhos americanos e japoneses, em que a prevalência de tumores de linhagem germinativa foi maior.^{15,96,122}

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Até a presente data, pouco se sabe em relação à etiologia dos tumores da região da pineal. Além dos tumores já mencionados, algumas lesões vasculares também podem ser encontradas nessa região, como aneurismas da veia de Galeno, MAVs e cavernomas, cada qual com a sua fisiopatologia particular.

Em relação aos tumores, nenhum fator de risco foi associado a essas lesões, que possuem as mais variadas taxas de crescimento, de recrudescimento e recorrência. O que é de conhecimento atual são os estudos de patologia que já associaram a origem de alguns subtipos histológicos a um padrão celular específico, como os pineocitomas e pineoblastomas de origem dos pineócitos, e os tumores gliais, originários de suas células gliais correspondentes.^{11,40}

Tabela 3 Diagnóstico histopatológico dos tumores da região pineal submetidos a tratamento cirúrgico no Instituto Nacional de Câncer entre 1998 e 2013

Tipo histológico	n.	%
Pineoblastoma	17	40,48%
Germinoma	9	21,43%
Pineocitoma	4	9,53%
Tumores de células germinativas mistos	3	7,14%
Teratoma maduro	2	4,76%
Astrocitoma anaplásico	2	4,76%
Astrocitoma de baixo grau	1	2,38%
Oligodendroglioma anaplásico	1	2,38%
Carcinoma embrionário	1	2,38%
Tumor papilífero do parênquima pineal	1	2,38%
Craniofaringioma (disseminação)	1	2,38%
Total	42	100,00%

Em termos celulares, a pineal é constituída principalmente por pineócitos associados a astrócitos fibrilares, oligodendroglíocitos e neurônios simpáticos. Além disso, na proximidade da glândula pode-se encontrar células endimárias e do plexo coroide do terceiro ventrículo, bem como as células gliais do tronco cerebral.^{59,78}

Em termos gerais, os tumores da região da pineal originam-se da transformação neoplásica dessas células anteriormente descritas. O fato de haver células gliais no próprio parênquima pineal nos permite dizer que alguns tumores gliais da região da pineal podem originar-se na glândula propriamente dita.^{31,70}

Pineoblastomas são tumores malignos, pouco diferenciados, assemelhando-se muito aos meduloblastomas, portanto, de comportamento agressivo. Como tal, podem disseminar-se por via líquórica, cursando com um prognóstico ruim. Ao contrário, os pineocitomas são tumores benignos e de crescimento lento.¹¹⁶

Tumores gliais, como astrocitomas pilocíticos, astrocitomas de baixo grau ependimomas e oligodendrogliomas, podem originar-se da glândula pineal propriamente dita, bem como de estruturas adjacentes à pineal ou ao seu estroma, como a placa tectal.¹⁰

Meningiomas da região da pineal habitualmente originam-se na junção falcotentorial, do *velum interpositum* do teto do terceiro ventrículo, do tecido conjuntivo da pineal ou das leptomeninges da própria pineal. Da mesma forma que ocorre com os meningiomas de outras topografias, por conta de seu crescimento lento, podem atingir tamanhos significativos sem antes ocasionarem sintomas.^{6,49}

Tumores de células germinativas são originados de remanescentes celulares de células germinativas que são retidas nas estruturas da linha média durante o desenvolvimento embrionário e que sofrem transformação maligna. Segundo outra teoria, poderiam surgir células germinativas pluripotências de uma migração celular anômala, dando origem a células neoplásicas *a posteriori*. Como comportamento biológico, podem estar situados nos dois extremos, com pequena proporção de células malignas ou até mesmo podendo ser considerados tumores mistos.^{65,83}

A despeito da conhecida maior prevalência dos tumores germinativos no sexo masculino e em asiáticos, talvez por um efeito hormonal e/ou genético, à luz do conhecimento atual, não há ainda um substrato fisiopatológico que os explique de forma clara.⁴⁷

Em geral, o mecanismo pelo qual os cistos da pineal aumentam de tamanho e podem provocar sintomatologia não é entendido. Em alguns casos podem ser motivo de abordagem cirúrgica por conta de seu efeito mecânico de compressão ou, quando há dúvida diagnóstica, em casos de pineocitomas císticos.⁹⁶

QUADRO CLÍNICO

Pelo seu tamanho e localização, os tumores da região da pineal causam sintomas pelo aumento da pressão intracraniana (principalmente quando associados à hidrocefalia obstrutiva) por compressão direta, invasão das estruturas encefálicas (como o tronco cerebral e o cerebelo) ou por disfunção hormonal com comprometimento do assoalho do terceiro ventrículo.¹¹⁰

Cefaleia é o sintoma inicial mais comum, como consequência da obstrução do aqueduto cerebral pelo tumor, levando à hidrocefalia. O aumento da pressão intracraniana pode ocasionar também náuseas, vômitos, edema de papila e diminuição do nível de consciência. A apoplexia da pineal é uma causa rara de sintomas de hipertensão intracraniana aguda nos tumores dessa região.^{73,117}

O dorso do mesencéfalo, por sua localização, é a estrutura do tronco cerebral mais afetada pelos tumores da pineal. Sua compressão pode causar alterações da motilidade ocular, sendo classicamente descrita a síndrome de Parinaud. Também pode ocorrer a síndrome do aqueduto cerebral, consistindo em paralisia do olhar para baixo ou da mirada horizontal.^{14,33,85}

Paralisia do nervo troclear, ptose ou retração palpebral (sinal de Collier) são outras consequências da compressão ou infiltração do dorso do mesencéfalo, assim como raras alterações auditivas por acometimento dos colículos inferiores.^{14,33,85} Ataxia e dismetria podem ocorrer como consequência da compressão das vias eferentes cerebelares nos pedúnculos cerebelares superiores.¹⁴

Distúrbios hormonais são raros, ocorrendo em consequência da infiltração do hipotálamo ou da hidrocefalia. *Diabetes insipidus* normalmente indica comprometimento do assoalho do terceiro ventrículo, mais frequentemente por tumores de células germinativas, ainda que não seja visível nos exames de imagem.¹⁴

A puberdade precoce pode ocorrer por dois mecanismos: ativação prematura do eixo hipotálamo-pituitário-gonadal (por efeito local da lesão), ou por secreção tumoral de análogos hormonais, como a fração beta da gonadotropina coriônica humana (beta-hCG).^{14,35}

DIAGNÓSTICO

O principal exame para diagnóstico e planejamento operatório dos tumores da região da pineal é a ressonância magnética com uso de contraste paramagnético (gadolínio). Ela permite avaliar a hidrocefalia, quando presente, as características da lesão (tamanho, vascularização, extensão e invasão de estruturas adjacentes), além de fornecer informações úteis à escolha do acesso e do posicionamento cirúrgico, como a disposição dos vasos, a

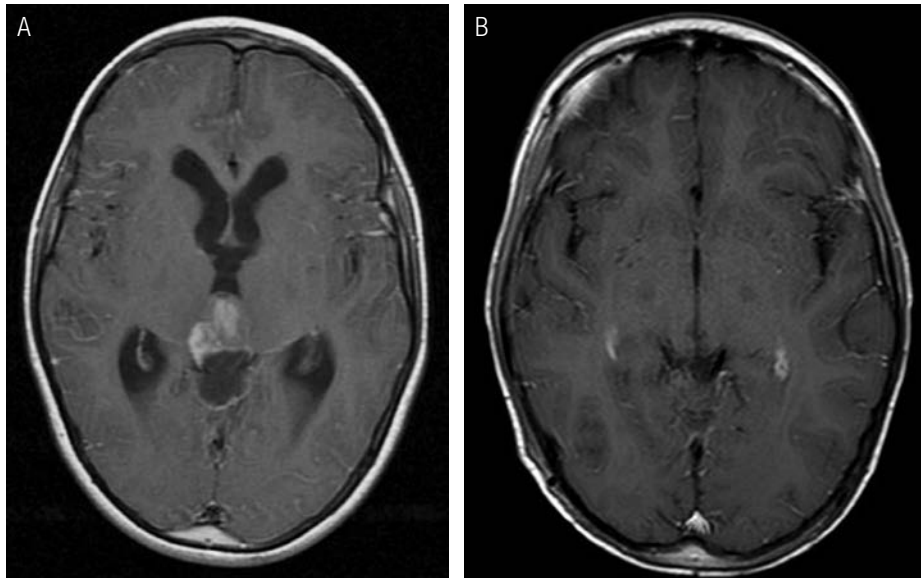


Figura 1 Imagens de ressonância magnética, corte axial em T1 com gadolínio. Paciente do sexo masculino, 9 anos de idade com germinoma da região pineal. (A): Pré-operatório; (B): pós-operatório, ressecação total da lesão.

dominância dos seios durais e a angulação da tenda do cerebelo.^{14,89,110}

O uso crescente da ressonância magnética aumentou o diagnóstico de lesões incidentais, como os cistos de pineal e lesões benignas que podem ser acompanhadas conservadoramente em pacientes assintomáticos. Em geral, eles medem até 10 mm, sem apresentar sintomas ou crescimento ao longo dos anos. Podem apresentar halo calcificado na tomografia em até 60% dos casos e captação periférica de gadolínio na ressonância.^{9,94}

Os tumores de células germinativas costumam ser hiperdensos na tomografia e isointensos à substância cinzenta em T1 e T2, com captação de contraste, na ressonância. Além disso, os germinomas podem infiltrar os tálamos bilateralmente por via subependimária. Teratomas são geralmente heterogêneos, com calcificações e bem delimitados, enquanto coriocarcinomas apresentam grande tendência a hemorragias.^{26,27,67,74,118}

A investigação deve ser estendida ao espaço subaracnoide cervical, torácico e lombar para pesquisa de disseminação leptomeníngea e metástases (*drop metastases*). A presença de tumores sincrônicos na pineal e na região suprassellar é característica de tumores de células germinativas, sendo mais comum em germinomas.^{26,27,35,67,74}

Os tumores do parênquima da pineal tendem a ser hiperdensos, por vezes com sinal característico de calcificação pineal. Os tumores mais agressivos costumam ser maiores, com áreas de hemorragia, limites mal definidos e invasão do parênquima adjacente. Os pineocitomas apresentam sinal maior em T2 em comparação aos pineoblastomas, porém normalmente é impossível definir o tipo de

lesão apenas com exames de imagem. Além disso, os pineoblastomas também podem apresentar disseminação leptomeníngea. Como uma entidade histopatológica nova, os tumores papilares da pineal podem apresentar marcada hiperintensidade em T2 e áreas císticas.^{44,68,109}

Embora não existam critérios absolutos na distinção por imagem dessas patologias, os germinomas podem apresentar um coeficiente de difusão aparente (ADC na sigla em inglês) maior que os tumores do parênquima da pineal, favorecendo o diagnóstico do primeiro em relação ao segundo.³⁷

Em geral, os gliomas da região da pineal originam-se da placa tectal, mesencéfalo e tálamos. Além disso, outras entidades também podem originar-se desse local, entre os quais os ependimomas. Via de regra, esses tumores apresentam características semelhantes às de outras regiões do encéfalo.¹⁰⁹

Comumente, os tumores primários da pineal e os tumores provenientes do tronco cerebral deslocam o sistema venoso profundo superiormente, enquanto os tumores do corpo caloso, do *velum interpositum* e os meningiomas da junção falcotentorial o deslocam inferiormente. Assim, o estudo venoso por angiorressonância, angiotomografia ou arteriografia digital é importante para essa distinção, ajudando na escolha do acesso cirúrgico, com a análise da dominância do seio transversal sendo crucial no caso de acesso combinado supra e infratentorial.^{14,16,50,61,107,124}

Como ferramenta importante no diagnóstico e na avaliação prognóstica, pode-se lançar mão dos marcadores tumorais. Tais marcadores podem ser avaliados no

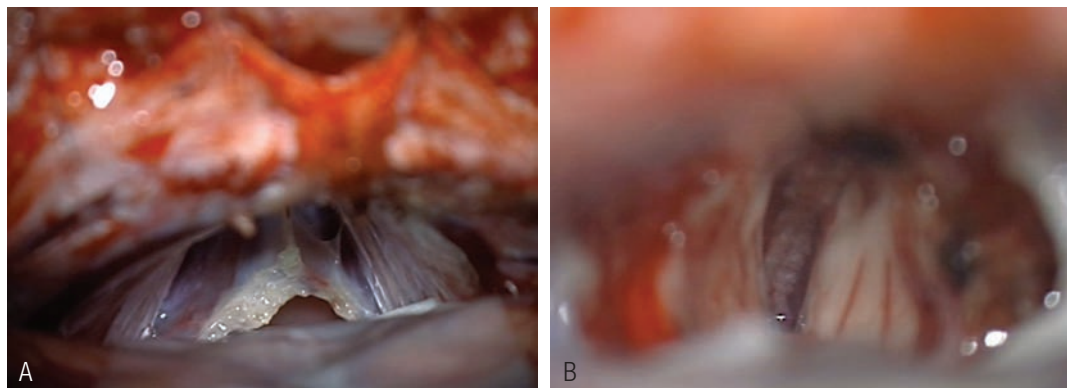


Figura 2 Imagem intraoperatória do microscópio cirúrgico, mesmo paciente da Figura 1. (A) Abertura da cápsula tumoral; (B) vista completa da cavidade do terceiro ventrículo após ressecção total da lesão.

sangue ou no liquor, sendo neste último mais sensível. Entre os mais importantes temos beta-hCG, alfa-fetoproteína (AFP) e fosfatase alcalina placentária (FAP).^{2,18,83,112}

O beta-hCG é secretado por células de origem sincitiotrofoblásticas, sendo os seus níveis bastante aumentados nos coriocarcinomas. Além disso, os germinomas podem secretar beta-hCG, com valores superiores a 50 mIU/mL em até 40% dos casos, significando um pior prognóstico. No entanto, os carcinomas de células embrionárias também podem apresentar baixos níveis de beta-hCG em alguns casos.^{2,18,83,112}

A alfa-fetoproteína (AFP) é secretada pelos tumores mistos ou não germinomas, e por células de origem no saco vitelino. Dessa forma, a presença da AFP exclui a possibilidade de germinomas puros. De maneira importante, a dosagem desses marcadores permite monitorar a resposta ao tratamento, assim como identificar uma recidiva precoce.^{2,18,83,112}

A fosfatase alcalina placentária (FAP) é um marcador exclusivo dos germinomas, secretada por células germinativas primitivas e células do sincitiotrofoblasto. No entanto, a sua aferição ainda não é realizada de rotina na maioria dos centros.^{7,112}

Nos últimos anos, a pesquisa do produto solúvel do oncogene c-kit, o S-kit, mostrou-se um teste promissor, mais sensível para germinomas, embora ainda necessite de mais estudos.⁸⁶ A avaliação quantitativa desses marcadores parece implicar um pior prognóstico, com maior chance de disseminação tumoral, embora ainda não haja um consenso em relação a isso.⁹¹

Embora com sensibilidade baixa, a pesquisa de células neoplásicas no liquor é importante, por meio de análise citopatológica clássica. Quando positiva, indica disseminação leptomeningea da doença.⁷

TRATAMENTO

Hidrocefalia

Com frequência, muitos pacientes com tumores da região da pineal apresentam hidrocefalia obstrutiva. A abordagem à hidrocefalia deve ser avaliada de acordo com o grau de dilatação ventricular, a gravidade do quadro clínico, a anatomia do terceiro ventrículo e a extensão da lesão.

Em quadros agudos e pacientes graves pode ser realizada uma derivação ventricular externa (DVE). Caso o tumor seja totalmente ressecado, o cateter pode ser removido no pós-operatório. Nesse caso, há uma boa probabilidade de não se necessitar de uma derivação permanente. Em casos menos graves, a DVE pode ser colocada durante o procedimento cirúrgico para ressecção da lesão e retirada após testes para tal, no pós-operatório.^{14,46,63}

Uma outra opção cada vez mais utilizada é a tercioventriculostomia endoscópica (TVE). O procedimento permite tratar a hidrocefalia e coletar material tumoral para análise histopatológica ao mesmo tempo, além de permitir a visualização de disseminação ependimária e acometimento do assoalho do terceiro ventrículo, em geral não vistos nos exames de imagem. É preciso avaliar a anatomia do terceiro ventrículo (massa intermédia, localização da artéria basilar) e a extensão do tumor ao assoalho ventricular para definir a viabilidade do procedimento e a técnica a ser utilizada (realização de um ou dois furos de trepanação, melhor localização do ponto de entrada, etc.).^{14,26,63,87,119}

A derivação ventriculoperitoneal é um procedimento bastante conhecido e eficaz no tratamento da hidrocefalia, sendo indicada sobretudo nos casos de hidrocefalia comunicante e disseminação tumoral, quando uma

derivação definitiva se torna necessária. Deve-se levar em consideração, no entanto, o alto risco de complicações precoces e tardias, como infecção e obstrução do sistema.^{14,63}

Biópsia

O diagnóstico histopatológico correto é essencial na definição de tratamentos adjuvantes e na definição do prognóstico da doença. Logo, é necessária uma amostra tecidual representativa da lesão, que, muitas vezes, apresenta variações histológicas. Deve-se considerar diversos fatores na decisão de realizar uma biópsia da lesão ou tentar ressecá-la primariamente.^{14,26,63}

A biópsia por estereotaxia apresenta a vantagem de acarretar pouca morbidade, podendo ser realizada com anestesia local e sedação em pacientes cooperativos. A probabilidade de diagnóstico adequado varia entre 89 e 94%, com uma taxa de morbimortalidade de aproximadamente 4%. As desvantagens são a pequena quantidade de material, o risco de lesão dos vasos da região e a necessidade de anestesia geral em crianças e pacientes agitados. Há relatos de aumento na incidência e na gravidade de hemorragias nessa região, em comparação com outras do encéfalo.^{42,67,86,95,100}

A biópsia guiada por neuronavegação é uma técnica mais recente, com resultados semelhantes aos da estereotaxia convencional. No entanto, existem poucos trabalhos utilizando tal método para diagnóstico de lesões dessa região.^{16,42,67,95,100}

Como mencionado, a biópsia também pode ser realizada por endoscopia em pacientes com hidrocefalia. A taxa de diagnóstico bem-sucedido varia entre 52,4 e 100%, de acordo com a literatura.^{1,114}

O uso de endoscópio rígido, a extensão anterior da lesão, a lesão primária da pineal e o uso de estereotaxia combinada à endoscopia estão relacionados à maior probabilidade de diagnóstico. No entanto, o índice de complicações das biópsias varia de 3,5 a 10%, incluindo lesão do fórnix, da massa intermédia e hemorragias de variados graus.^{1,34,63,79,123}

Microcirurgia

A microcirurgia apresenta diversas vantagens em relação à biópsia. Permite a obtenção de mais material para estudo histopatológico, com maior probabilidade de diagnóstico preciso do tipo histológico. Isso permite melhor avaliação prognóstica e indicação de tratamentos adjuvantes adequados. Além disso, em alguns subtipos histopatológicos, um maior grau de ressecção é diretamente relacionado a melhor prognóstico.

Nos casos de tumores benignos, como pineocitomas, teratomas maduros e meningiomas, a ressecção total das lesões é o tratamento indicado, com altos índices de cura. Ainda permite diminuir o efeito de massa, reduzir o risco de hemorragias pós-operatórias e, em alguns casos, levar à resolução da hidrocefalia.^{16,24,25,38,41,51,55,75,83}

Em tumores de células germinativas, além da vantagem diagnóstica, existem evidências de que a ressecção extensa pode melhorar o desfecho do tratamento. A cirurgia também está indicada na abordagem de lesões residuais após a terapia adjuvante (*second look surgery*) e no tratamento de tumores germinativos que apresentam crescimento durante o tratamento adjuvante, apesar da melhora dos marcadores tumorais, relacionada, geralmente, ao componente residual de teratoma maduro (*growing teratoma syndrome*).^{55,62,64,76}

Quanto aos pineoblastomas, trabalhos mais recentes sugerem que, assim como em outros PNETs, o grau de ressecção influencia positivamente a sobrevida dos pacientes, devendo ser tratados com as cirurgias mais radicais possíveis.^{16,45,72,80,99,113}

Os astrocitomas dessa região, em geral de baixo grau, também apresentam resultados favoráveis com ressecções significativas, embora os tumores da lâmina quadrigêmea sejam mais bem tratados conservadoramente, por permanecerem estáveis por muitos anos.^{16,121}

Existem vários acessos descritos para lesões da região da pineal. A escolha do acesso apropriado deve levar em conta a anatomia do paciente, a extensão da lesão e a experiência de cada cirurgião. A descrição detalhada de cada um deles foge ao propósito deste capítulo e será pormenorizada em um outro.^{16,61,63,75}

O acesso mais utilizado em tumores da região da pineal é o infratentorial supracerebelar, descrito inicialmente por Krause e modificado por Stein, que possibilita um corredor natural no espaço entre o cerebelo e a tenda.^{16,111}

Os principais acessos supratentoriais são o occipital transtentorial (descrito por Heppner e modificado por Poppen e Jamieson) e o inter-hemisférico (descrito por Dandy e refinado por Glasauer, Yasargil e McComb).^{30,56,75,97}

Além disso, o acesso combinado supra e infratentorial descrito por Sekhar e Goel proporciona a mais ampla exposição da região da pineal, possibilitando amplas ressecções.^{61,75,107,124}

Em mãos experientes e com as modernas técnicas microcirúrgicas, a mortalidade do tratamento cirúrgico dos tumores dessa região é baixa, variando entre 0 e 11% (máximo de 2% nas séries posteriores ao ano 2000). A morbidade leve e transitória acontece em 3 a 28% dos casos, sendo severa e permanente em 3 a 6,8%. As prin-

cipais complicações são sangramento (principalmente no caso de tumores malignos incompletamente ressecados), alterações da mobilidade ocular, ataxia, alterações de campo visual, alterações cognitivas, mutismo cerebelar, hemiparesia e hemiparestesia.^{16,17,39,51,58,110}

Tratamento adjuvante

A quimioterapia e a radioterapia têm papel importante no tratamento de diversos tumores da região da pineal. O seu uso em gliomas, meningiomas, ependimomas e outros é semelhante ao de outras regiões do encéfalo.

Os germinomas puros são extremamente radiosensíveis, e o controle da doença em cinco anos chega a 90% quando tratados apenas com radioterapia convencional. Quando adequadamente diagnosticados, a ressecção radical não parece melhorar a sobrevida, quando comparada com a radioterapia. Em geral, irradia-se a área dos ventrículos com uma dose de 24 Gy, com um reforço de 21 Gy na área da lesão, completando uma dose total de 45 Gy.^{3,90} Nos casos de doença disseminada, associa-se uma dose de 21 Gy na área da coluna espinal.

Esquemas de tratamento quimioterápico utilizando diversas combinações de ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatina, carboplatina e etoposídeo, associados à radioterapia, permitem a redução da dose máxima para 30 Gy (21 Gy mais reforço de 9 Gy na lesão), com taxas de controle em cinco anos chegando a 95%.^{3,90}

Nos casos de tumores malignos de células germinativas não germinomas, as respostas à radioterapia em geral são piores, com sobrevida em cinco anos de 30 a 50% com radioterapia como tratamento isolado.^{54,57,83}

Nos germinomas secretantes (com beta-hCG positivo no liquor ou no sangue), o prognóstico é pior. Esquemas só com quimioterapia são estudados, principalmente em crianças e jovens, mas apresentam altos índices de recidiva quando comparados à radioterapia exclusiva.^{3,90}

A associação de quimioterapia ao esquema radioterápico convencional parece melhorar um pouco a sobrevida nesses germinomas secretantes.^{18,19,101} A utilização de esquemas de alta dose de quimioterapia com resgate de células-tronco hematopoiéticas parece promissora em casos refratários ou em recidivas, e seu uso como terapia de primeira linha está em estudo.⁸⁸

De utilização cada vez crescente no tratamento de outros tumores, a radiocirurgia para tumores de células germinativas carece de evidência clínica comprovada, embora possa ser usada como adjuvante, associada a outros tratamentos, ou para teratomas residuais em pacientes de elevado risco cirúrgico.^{23,48}

No que concerne o tratamento dos pineoblastomas, existem poucos estudos e com um número reduzido de pacientes. Em um estudo de revisão sobre o tratamento desses tumores, Tate et al. fizeram uma ampla revisão sobre o tratamento dos pineoblastomas.¹¹³ A recomendação é a realização de máxima ressecção cirúrgica, associada à radio e à quimioterapia.⁴⁵ Em geral, são utilizadas doses de 2.520 a 3.855 cGy no neuroeixo, com um reforço de 4.400 a 5.400 cGy no local da lesão, em frações de 2 Gy.

Como quimioterapia, utilizam-se duas ou três das seguintes drogas: vincristina, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, etoposídeo e carmustina. Com a adequação de tais medidas terapêuticas, segundo Gilheeny et al., a sobrevida média é de 54% em um acompanhamento médio de 31 meses.⁴⁵

Como fatores de bom prognóstico nos pineoblastomas, podemos citar: idade superior a cinco anos, o grau de ressecção cirúrgica (melhor sobrevida com ressecção mais radical) e a ausência de disseminação da doença.⁴⁵

Estão em estudo terapias com alta dose de quimioterápicos com resgate de células-tronco, uso de dose adaptada de radioterapia de acordo com estratificação do risco (semelhante à usada para meduloblastomas), e terapias experimentais, com vorinostat (inibidor da histona deacetilase) e ácido retinoico, com resultados promissores.^{22,32,45,113}

Em relação aos pineocitomas, não existe, até o momento, benefício comprovado do uso de radio ou quimioterapia em seu tratamento, sendo a ressecção cirúrgica o único tratamento eficaz.²⁴

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahn ES, Goumnerova L. Endoscopic biopsy of brain tumors in children: diagnostic success and utility in guiding treatment strategies. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5: 255-62.
2. Allen J, Chacko J, Donahue B, Dhall G, Kretschmar C, Jacakki R, et al. Diagnostic sensitivity of serum and lumbar CSF bHCG in newly diagnosed CNS germinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 1180-2.
3. Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, Fujieda K, Miyasaka K, Sawamura Y. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 857-65.
4. Aoyama H, Shirato H, Kakuto Y, Inakoshi H, Nishio M, Yoshida H, et al. Pathologically-proven intracranial germinoma treated with radiation therapy. *Radiother Oncol* 1998; 47: 201-5.
5. Arivazhagan A, Anandh B, Santosh V, Chandramouli B. Pineal parenchymal tumors – utility of immunohistochemical markers in prognostication. *Clin Neuropathol* 2008; 27: 325-33.
6. Asari S, Maeshiro T, Tomita S, Kawauchi M, Yabuno N, Kinugasa K, et al. Meningiomas arising from the falcotentorial junction: clinical features, neuroimaging studies, and surgical treatment. *J Neurosurg* 1995; 82: 726-38.
7. Balmaceda C, Finlay J. Current advances in the diagnosis and management of intracranial germ cell tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4: 253-62.

8. Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D, 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.
9. Barboriak DP, Lee L, Provenzale JM. Serial MR imaging of pineal cysts: implications for natural history and follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 737-43.
10. Barnett DW, Olson JJ, Thomas WG, Hunter SB. Low-grade astrocytomas arising from the pineal gland. *Surg Neurol* 1995; 43: 70-6.
11. Borit A, Blackwood W, Mair W. The separation of pineocytoma from pineoblastoma. *Cancer* 1980; 45: 1408-18.
12. Bouffet E, Baranzelli MC, Patte C, Portas M, Edan C, Chastagner P, et al. Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multicentre SFOP experience. *Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. Br J Cancer* 1999; 79: 1199-204.
13. Bruce J, Stein B. Surgical management of pineal region tumors. *Acta Neurochirur* 1995; 134: 130-5.
14. Bruce JN. Pineal Tumors. In: Winn HR (ed.). *Youmans neurological surgery expert consult*. 2. 6. ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 1359-72.
15. Bruce JN. Surgical techniques: pineal region tumor. *Contemporary Neurosurgery* 2000; 22: 1-5.
16. Bruce JN, Ogden AT. Surgical strategies for treating patients with pineal region tumors. *J Neurooncol* 2004; 69: 221-36.
17. Bruce JN, Stein BM. Surgical management of pineal region tumors. *Acta Neurochir* 1995; 134: 130-5.
18. Calaminus G, Bamberg M, Harms D, Jurgens H, Kortmann RD, Sorensen N, et al. AFP/beta-HCG secreting CNS germ cell tumors: long-term outcome with respect to initial symptoms and primary tumor resection. Results of the cooperative trial MAKEI 89. *Neuropediatrics* 2005; 36: 71-7.
19. Calaminus G, Bamberg M, Jurgens H, Kortmann RD, Sorensen N, Wiestler OD, et al. Impact of surgery, chemotherapy and irradiation on long term outcome of intracranial malignant non-germinomatous germ cell tumors: results of the German Cooperative Trial MAKEI 89. *Klin Padiatr* 2004; 216: 141-9.
20. Chandy MJ, Damaraju SC. Benign tumours of the pineal region: a prospective study from 1983 to 1997. *Br J Neurosurg* 1998; 12: 228-33.
21. Chang SM, Lillis-Hearne PK, Larson DA, Wara WM, Bollen AW, Prados MD. Pineoblastoma in adults. *Neurosurgery* 1995; 37: 383-91.
22. Chintagumpala M, Hassall T, Palmer S, Ashley D, Wallace D, Kasow K, et al. A pilot study of risk-adapted radiotherapy and chemotherapy in patients with supratentorial PNET. *Neuro Oncol* 2009; 11: 33-40.
23. Chiu CD, Chung WY, Pan DH, Wong TT, Shih YH, Lee LS. Gamma knife radiosurgery for intracranial mature teratoma – long-term results and review of literature. *Surg Neurol* 2006; 65: 343-51.
24. Clark AJ, Sughrue ME, Aranda D, Parsa AT. Contemporary management of pineocytoma. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22: 403-7.
25. Clark AJ, Sughrue ME, Ivan ME, Aranda D, Rutkowski MJ, Kane AJ, et al. Factors influencing overall survival rates for patients with pineocytoma. *J Neurooncol* 2010; 100: 255-60.
26. Cuccia V, Alderete D. Suprasellar/pineal bifocal germ cell tumors. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 1043-9.
27. Cunliffe CH, Fischer I, Karajannis M, Monoky D, Allen J, Wiso J, et al. Synchronous mixed germ cell tumor of the pineal gland and suprasellar region with a predominant angiomatous component: a diagnostic challenge. *J Neurooncol* 2009; 93: 269-74.
28. Cushing H. The establishment of cerebral hernia as a decompressive measure for inaccessible brain tumors: with the description of intermuscular methods of making the bone defect in temporal and occipital regions. *Surg Gynec Obstet* 1905; 1: 297.
29. Dandy WE. Extirpation of the pineal body. *J Exp Med* 1915; 22: 237-46.
30. Davidson L, Krieger MD, McComb JG. Posterior interhemispheric retrocallosal approach to pineal region and posterior fossa lesions in a pediatric population. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7: 527-33.
31. De Girolami U, Fevre-Montange M, Seilhean D, Jouveta A. Pathology of tumors of the pineal region. *Rev Neurol* 2008; 164: 882-95.
32. DeBoer R, Batjer H, Marymont M, Goldman S, Walker M, Gottardi-Littell N, et al. Response of an adult patient with pineoblastoma to vorinostat and retinoic acid. *J Neurooncol* 2009; 95: 289-92.
33. DeMonte F, Zelby AS, al-Mefty O. Hearing impairment resulting from a pineal region meningioma. *Neurosurgery* 1993; 32: 665-8.
34. Depreitere B, Dasi N, Rutka J, Dirks P, Drake J. Endoscopic biopsy for intraventricular tumors in children. *J Neurosurg* 2007; 106: 340-6.
35. Dickerman RD, Stevens QE, Steide JA, Schneider SJ. Precocious puberty associated with a pineal cyst: is it disinhibition of the hypothalamic-pituitary axis? *Neuro Endocrinol Lett* 2004; 25: 173-5.
36. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 2012; 14: v1-v49.
37. Dumrongpisutikul N, Intrapromkul J, Yousem DM. Distinguishing between germinomas and pineal cell tumors on MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 550-5.
38. Echevarria ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist* 2008; 13: 690-9.
39. Ellis DL, Kanter J, Walsh JW, Drury SS. Posterior fossa syndrome after surgical removal of a pineal gland tumor. *Pediatr Neurol* 2011; 45: 417-9.
40. Fauchon F, Jouveta A, Paquis P, Saint-Pierre G, Mottotese C, Ben Hassel M, et al. Parenchymal pineal tumors: a clinicopathological study of 76 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 959-68.
41. Ferrer E, Santamarta D, Garcia-Fructuoso G, Caral L, Rumia J. Neuroendoscopic management of pineal region tumours. *Acta Neurochir* 1997; 139: 12-20.
42. Field M, Witham TF, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg* 2001; 94: 545-51.
43. Fouladi M, Grant R, Baruchel S, Chan H, Malkin D, Weitzman S, et al. Comparison of survival outcomes in patients with intracranial germinomas treated with radiation alone versus reduced-dose radiation and chemotherapy. *Childs Nerv Syst* 1998; 14: 596-601.
44. Gaillard F, Jones J. Masses of the pineal region: clinical presentation and radiographic features. *Postgrad Med J* 2010; 86: 597-607.
45. Gilheeny SW, Saad A, Chi S, Turner C, Ullrich NJ, Goumnerova L, et al. Outcome of pediatric pineoblastoma after surgery, radiation and chemotherapy. *J Neurooncol* 2008; 89: 89-95.
46. Goodman RR. Magnetic resonance imaging-directed stereotactic endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurgery* 1993; 32: 1043-7.
47. Goodwin TL, Sainani K, Fisher PG. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a SEER Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 541-4.

48. Hanft SJ, Isaacson SR, Bruce JN. Stereotactic radiosurgery for pineal region tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22: 413-20.
49. Haque M, Ohata K, Tsuyuguchi N, Sakamoto S, Hara M. A case of pineal region meningioma without dural attachment, presented with bilateral hearing impairment. *Acta Neurochir* 2002; 144: 209-11.
50. Hasegawa M, Yamashita J, Yamashita T. Anatomical variations of the straight sinus on magnetic resonance imaging in the infratentorial supracerebellar approach to pineal region tumors. *Surg Neurol* 1991; 36: 354-9.
51. Hernesniemi J, Romani R, Albayrak BS, Lehto H, Dashti R, Ramsey C 3rd, et al. Microsurgical management of pineal region lesions: personal experience with 119 patients. *Surg Neurol* 2008; 70: 576-83.
52. Herrick MK, Rubinstein LJ. The cytological differentiating potential of pineal parenchymal neoplasms (true pinealomas). A clinicopathological study of 28 tumours. *Brain* 1979; 102: 289-320.
53. Hirato J, Nakazato Y. Pathology of pineal region tumors. *J Neurooncol* 2001; 54: 239-49.
54. Hoffman HJ, Otsubo H, Hendrick EB, Humphreys RP, Drake JM, Becker LE, et al. Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg* 1991; 74: 545-51.
55. Jackson C, Jallo G, Lim M. Clinical outcomes after treatment of germ cell tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22: 385-94.
56. Jamieson KG. Excision of pineal tumors. *J Neurosurg* 1971; 35: 550-3.
57. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985; 63: 155-67.
58. Jia W, Ma Z, Liu IY, Zhang Y, Jia G, Wan W. Transcallosal interforaminal approach to pineal region tumors in 150 children. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7: 98-103.
59. Jouvett A, Saint Pierre G, Fauchon F, Privat K, Bouffet E, Ruchoux M, et al. Pineal parenchymal tumors: a correlation of histological features with prognosis in 66 cases. *Brain Pathol* 2000; 10: 49-60.
60. Kaneko S, Nomura K, Yoshimura T, Yamaguchi N. Trend of brain tumor incidence by histological subtypes in Japan: estimation from the Brain Tumor Registry of Japan, 1973-1993. *J Neurooncol* 2002; 60: 61-9.
61. Kawashima M, Rhoton AL Jr., Matsushima T. Comparison of posterior approaches to the posterior incisural space: microsurgical anatomy and proposal of a new method, the occipital bi-transientorial/falcine approach. *Neurosurgery* 2002; 51: 1208-20.
62. Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ, Diez B, Rosenblum M, Brualdi L, 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.
63. Kennedy BC, Bruce JN. Surgical approaches to the pineal region. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22: 367-80.
64. Kim CY, Choi JW, Lee JY, Kim SK, Wang KC, Park SH, et al. Intracranial growing teratoma syndrome: clinical characteristics and treatment strategy. *J Neurooncol* 2011; 101: 109-15.
65. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2000.
66. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 215-25.
67. Konovalov AN, Pitskhelauri DI. Principles of treatment of the pineal region tumors. *Surg Neurol* 2003; 59: 250-68.
68. Korogi Y, Takahashi M, Ushio Y. MRI of pineal region tumors. *J Neurooncol* 2001; 54: 251-61.
69. Krause F. Chirurgie des Gehirns und Rückenmarks nach eigenen Erfahrungen. Band: Urban und Schwarzenberg; 1908.
70. Kumar P, Tatke M, Sharma A, Singh D. Histological analysis of lesions of the pineal region: a retrospective study of 12 years. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 85-92.
71. Lassman AB, Bruce JN, Fetell MR. Metastases to the pineal gland. *Neurology* 2006; 67: 1303-4.
72. Lee JY, Wakabayashi T, Yoshida J. Management and survival of pineoblastoma: an analysis of 34 adults from the brain tumor registry of Japan. *Neurol Med Chir* 2005; 45: 132-41.
73. Lee KH, Lall RR, Chandler JP, Bigio EH, Mao Q. Pineal choroid meningioma complicated by repetitive hemorrhage during pregnancy: case report and literature review. *Neuropathology* 2013; 33: 192-8.
74. Lee L, Saran F, Hargrave D, Bodi I, Bassi S, Hortobagyi T. Germinaloma with synchronous lesions in the pineal and suprasellar regions. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1513-8.
75. Little KM, Friedman AH, Fukushima T. Surgical approaches to pineal region tumors. *J Neurooncol* 2001; 54: 287-99.
76. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; 50: 1629-35.
77. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97-109.
78. Luo Z, Schultz R, Whitter E, Vollrath L. Ultrastructural characterization of glial cells in the rat pineal gland with special reference to the pineal stalk. *Anat Rec* 1984; 210: 663-74.
79. Luther N, Edgar MA, Dunkel IJ, Souweidane MM. Correlation of endoscopic biopsy with tumor marker status in primary intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 2006; 79: 45-50.
80. Lutterbach J, Fauchon F, Schild SE, Chang SM, Pagenstecher A, Volk B, et al. Malignant pineal parenchymal tumors in adult patients: patterns of care and prognostic factors. *Neurosurgery* 2002; 51: 44-55.
81. Lutterbach J, Fauchon F, Schild SE, Chang SM, Pagenstecher A, Volk B, et al. Malignant pineal parenchymal tumors in adult patients: patterns of care and prognostic factors. *Neurosurgery* 2002; 51: 44-56.
82. Machado AB. Neuroanatomia funcional; functional neuroanatomy. São Paulo: Atheneu; 2005.
83. Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O, Funata N, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997; 86: 446-55.
84. Matsutani M. Pineal germ cell tumors. *Prog Neurol Surg* 2009; 23: 76-85.
85. Missori P, Delfini R, Cantore G. Tinnitus and hearing loss in pineal region tumours. *Acta Neurochir* 1995; 135: 154-8.
86. Miyanohara O, Takeshima H, Kaji M, Hirano H, Sawamura Y, Kochi M, et al. Diagnostic significance of soluble c-kit in the cerebrospinal fluid of patients with germ cell tumors. *J Neurosurg* 2002; 97: 177-83.
87. Morgenstern PF, Osbun N, Schwartz TH, Greenfield JP, Tsiouris AJ, Souweidane MM. Pineal region tumors: an optimal approach for simultaneous endoscopic third ventriculostomy and biopsy. *Neurosurg Focus* 2011; 30: E3.
88. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Lyn P, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2546-52.
89. Nayar VV, Benveniste RJ, Lang FF. A novel technique for planning surgical approaches to the pineal region by using external cranial landmarks. *J Neurosurg* 2010; 113: 1000-3.
90. Nishikawa R, Matsutani M. Immunohistochemical analysis of p53 and p21(WAF1/Cip1) expression in primary intracranial germ cell tumors. *Neurosurg Focus* 1998; 5: e2.

91. Nishizaki T, Kajiwara K, Adachi N, Tsuha M, Nakayama H, Ohshita N, et al. Detection of craniospinal dissemination of intracranial germ cell tumours based on serum and cerebrospinal fluid levels of tumour markers. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 27-30.
92. Obrador S, Soto M, Gutierrez-Diaz J. Surgical management of tumours of the pineal region. *Acta Neurochir* 1976; 34: 159-71.
93. Oi S, Matsumoto S. Controversy pertaining to therapeutic modalities for tumors of the pineal region: a worldwide survey of different patient populations. *Childs Nerv Syst* 1992; 8: 332-6.
94. Osborn AG, Preece MT. Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. *Radiology* 2006; 239: 650-64.
95. Owen CM, Linskey ME. Frame-based stereotaxy in a frameless era: current capabilities, relative role, and the positive- and negative predictive values of blood through the needle. *J Neurooncol* 2009; 93: 139-49.
96. Pendl G. Management of pineal region tumors. *Neurosurg Quart* 2002; 12: 279-98.
97. Poppen JL. The right occipital approach to a pinealoma. *J Neurosurg* 1966; 25: 706-10.
98. Preslock JP. The pineal gland: basic implications and clinical correlations. *Endocr Rev* 1984; 5: 282-308.
99. Reddy AT, Janss AJ, Phillips PC, Weiss HL, Packer RJ. Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation, and chemotherapy. *Cancer* 2000; 88: 2189-93.
100. 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.
101. Robertson PL, DaRosso RC, Allen JC. Improved prognosis of intracranial non-germinoma germ cell tumors with multimodality therapy. *J Neurooncol* 1997; 32: 71-80.
102. Sano K. Pineal region tumors: problems in pathology and treatment. *Clin Neurosurg* 1982; 30: 59-91.
103. Sawamura Y, Shirato H, Ikeda J, Tada M, Ishii N, Kato T, et al. Induction chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy for newly diagnosed central nervous system germinoma. *J Neurosurg* 1998; 88: 66-72.
104. Scheithauer B. Neuropathology of pineal region tumors. *Clin Neurosurg* 1985; 32: 351.
105. Schild SE, Scheithauer BW, Haddock MG, Wong WW, Lyons MK, Marks LB, et al. Histologically confirmed pineal tumors and other germ cell tumors of the brain. *Cancer* 1996; 78: 2564-71.
106. Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ, Hook CC, Kelly PJ, Frick L, et al. Pineal parenchymal tumors: clinical, pathologic, and therapeutic aspects. *Cancer* 1993; 72: 870-80.
107. Sekhar LN, Goel A. Combined supratentorial and infratentorial approach to large pineal-region meningioma. *Surg Neurol* 1992; 37: 197-201.
108. Shibamoto Y, Takahashi M, Abe M. Reduction of the radiation dose for intracranial germinoma: a prospective study. *Br J Cancer* 1994; 70: 984-9.
109. Smith AB, Rushing EJ, Smirniotopoulos JG. From the archives of the AFIP: lesions of the pineal region: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2010; 30: 2001-20.
110. Stein BM, Bruce JN. Surgical management of pineal region tumors (honored guest lecture). *Clin Neurosurg* 1992; 39: 509-32.
111. Stein BM. The infratentorial supracerebellar approach to pineal lesions. *J Neurosurg* 1971; 35: 197-202.
112. 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.
113. Tate M, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Kane AJ, Aranda D, McClinton L, et al. The long-term postsurgical prognosis of patients with pineoblastoma. *Cancer* 2012; 118: 173-9.
114. Tirakotai W, Hellwig D, Bertalanffy H, Riegel T. The role of neuroendoscopy in the management of solid or solid-cystic intra- and periventricular tumours. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 653-8.
115. Tonn JC, Westphal M, Grossman SA, Rutka JT. Neuro-oncology of CNS tumors. Berlin/Heidelberg: Springer; 2006.
116. Tsumanuma I, Tanaka R, Washiyama K. Clinicopathological study of pineal parenchymal tumors: correlation between histopathological features, proliferative potential, and prognosis. *Brain Tumor Pathol* 1999; 16: 61-8.
117. Wang CC, Turner J, Steel T. Spontaneous pineal apoplexy in a pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation. *Cancer Biol Med* 2013; 10: 43-6.
118. Wellons JC 3rd, Reddy AT, Tubbs RS, Abdullatif H, Oakes WJ, Blount JP, et al. Neuroendoscopic findings in patients with intracranial germinomas correlating with diabetes insipidus. *J Neurosurg* 2004; 100: 430-6.
119. Wong TT, Chen HH, Liang ML, Yen YS, Chang FC. Neuroendoscopy in the management of pineal tumors. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 949-59.
120. Yasargil MG, Curcic M, Abernathy CD. Microneurosurgery of CNS tumors. Stuttgart: Thieme; 1995.
121. Yeh DD, Warnick RE, Ernst RJ. Management strategy for adult patients with dorsal midbrain gliomas. *Neurosurgery* 2002; 50: 735-8.
122. Yoshida J, Sugita K, Kobayashi T, Takakura K, Shitara N, Matsutani M, et al. Prognosis of intracranial germ cell tumours: effectiveness of chemotherapy with cisplatin and etoposide (CDDP and VP-16). *Acta Neurochir* 1993; 120: 111-7.
123. Zhu XL, Gao R, Wong GK, Wong HT, Ng RY, Yu Y, et al. Single burr hole rigid endoscopic third ventriculostomy and endoscopic tumor biopsy: what is the safe displacement range for the foramen of Monro? *Asian J Surg* 2013; 36: 74-82.
124. Ziyal IM, Sekhar LN, Salas E, Olan WJ. Combined supra/infratentorial-transsineus approach to large pineal region tumors. *J Neurosurg* 1998; 88: 1050-7.