

Tumores ginecológicos na infância

ELAINE ALVES¹, PAULO TUBINO²

Trabalho realizado na Clínica de Pediatria Cirúrgica, Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília - Universidade de Brasília.

Resumo

Com base na experiência pessoal dos autores, são discutidos os aspectos peculiares dos diferentes tumores ginecológicos na criança. São abordados aspectos referentes à epidemiologia, diagnóstico, conduta terapêutica e prognóstico. É mostrada a relativa raridade do câncer ginecológico na faixa etária de zero a 14 anos, assim como a tendência atual de um tratamento cirúrgico mais conservador, com preservação das funções endócrina e reprodutora.

Unitermos: câncer em crianças; ginecologia pediátrica

Introdução

O câncer ginecológico é pouco freqüente na criança e, por isso, os progressos no tratamento têm sido relativamente lentos. Entretanto, nos últimos 20 anos, um melhor conhecimento do comportamento desses tumores e os progressos terapêuticos atuais têm proporcionado a possibilidade de um tratamento mais agressivo e, paradoxalmente, mais conservador com preservação da função endócrina e da futura capacidade reprodutora em um número significativo de casos.

A castração desnecessária de uma criança ou adolescente deve ser evitada e, para tal, são fundamentais uma classificação acurada do tumor e o perfeito entendimento de sua história natural.

Em algumas estatísticas, o câncer ginecológico na faixa etária de zero a 14 anos corresponde a cerca de 5% do total de neoplasias malignas no sexo feminino [1].

1. Tumores do ovário

Uma revisão de 1.309 tumores de ovário em crianças evidenciou que 35% eram malignos [2]. Ao contrário do que acontece na idade adulta, as neoplasias malignas do ovário são responsáveis pela maior parte (60-70%) dos tumores ginecológicos pediátricos.

Os tumores ovarianos malignos correspondem a cerca de 1% de todos os tipos de câncer em crianças com menos de 15 anos de idade [3]. Embora possam ocorrer em qualquer faixa etária, apresentam-se mais freqüentemente entre 10 e 14 anos de idade. O câncer ovariano na criança difere, de várias maneiras, do que é encontrado na mulher adulta, onde predominam tumores epiteliais (85% dos casos) e apenas 6% são tumores de células germinativas [4]. Na criança predominam os tumores germinativos: disgerminoma, carcinoma embrionário, teratoma maligno, tumor do seio endodérmico e coriocarcinoma.

Burns e colaboradores [4] relataram que em 915 pacientes de todas as idades, 69% apresentavam extensão do tumor além da pélvis quando do diagnóstico. Na maioria dos casos, os tumores ovarianos de células germinativas já são bastante volumosos quando descobertos, embora a sintomatologia possa estar presente somente há pouco tempo.

Os tumores do ovário manifestam-se, geralmente, pela presença de massa abdominal e/ou dor no abdome. A dor pode ter aparecimento agudo, mimetizando apendicite. A sintomatologia costuma estar relacionada com o aumento tumoral e suas complicações: torção do ovário aumentado, hemorragia intratumoral, ruptura de um cisto, pressão nas estruturas circunjacentes, dor e desconforto causados por aderências.

¹Professora Assistente de Cirurgia Pediátrica da Universidade de Brasília. Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica da Clínica de Pediatria Cirúrgica da HUB - UnB; ²Professor Titular de Cirurgia Pediátrica da UnB. Chefe da Clínica de Pediatria Cirúrgica do HUB - UnB. Endereço do autor para correspondência: Faculdade de Ciências da Saúde - UnB - Departamento de Pediatria - Campus Universitário - Asa Norte - 70910 - Brasília - DF

A ascite, comum em pacientes adultas, é pouco encontrada na criança.

Tumores hormonalmente ativos, menos freqüentes, podem ser suspeitados por produzirem puberdade precoce, sangramento vaginal ou virilização.

A avaliação de uma menina com suspeita de tumor ovariano deve incluir um exame físico cuidadoso e um estudo radiológico que pesquise a presença de calcificações ou mesmo dentes dentro da massa tumoral (teratomas), incluindo ecografia e tomografia computadorizada (Figuras 1, 2 e 3).

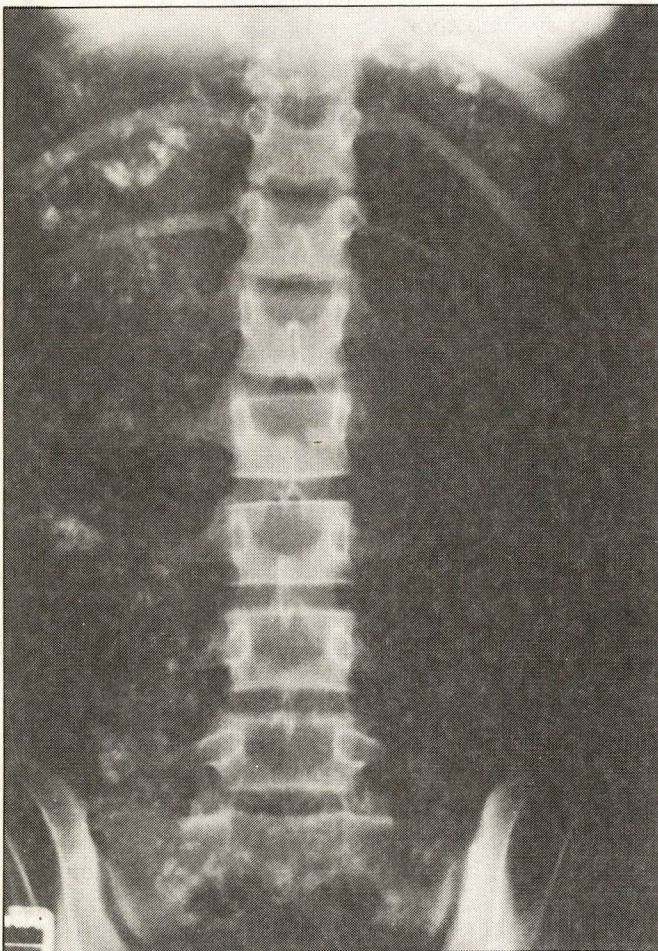


Figura 1. Teratoma de ovário. Radiografia simples de abdome. Observe-se o tamanho do tumor e as calcificações em todo o seu contorno.

A determinação de marcadores biológicos nos tumores de células germinativas é útil para o diagnóstico da doença oculta, seja residual, recidivada ou metastática. Níveis elevados de alfa-fetoproteína e de gonadotrofina coriônica beta-humana são encontrados no carcinoma embrionário; há um aumento de alfa-fetoproteína nos tumores do seio endodérmico e de gonadotrofina coriônica nos coriocarcinomas. O trata-

mento, quando bem sucedido, acompanha-se da queda dos níveis destas substâncias. A pesquisa deve ser feita após o prazo necessário para o desaparecimento das mesmas da circulação sangüínea. A monitorização deve ser iniciada antes da cirurgia ou tão logo que possível após a ressecção cirúrgica; deve ser repetida no 5º dia pós-operatório (ou após a quimioterapia, se o tumor for inoperável) e, a partir daí, semanalmente até que os valores normais sejam alcançados. Subseqüentemente, determinações mensais por dois anos e trimestrais até o terceiro ano de acompanhamento [5].

Como a alfa-fetoproteína tem uma meia-vida de cinco dias, costuma levar cerca de 25 dias para que haja um declínio em seus níveis. A gonadotrofina coriônica, com uma meia-vida de 24 horas, apenas cinco dias.

Quando a alfa-fetoproteína diminui muito lentamente, não atingindo os níveis normais, deve-se procurar doença oculta não diagnosticada pelos métodos usuais. Por outro lado, em uma criança em tratamento, a elevação desses valores pode preceder em vários meses qualquer evidência clínica ou radiológica de recidiva ou metástase. Há casos em que esse período chegou a até 12 meses [6].

No passado, os tumores malignos de células germinativas evoluíam rapidamente para o êxito letal, mesmo quando eram aparentemente localizados. Na época, o estadiamento parecia ter pouco valor. Atualmente, parece não haver dúvidas de que, independentemente de outras variáveis, o fator prognóstico mais importante é a extensão da doença na ocasião do diagnóstico (Quadro 1) [2, 3, 5, 7].

Quadro 1. Estadiamento dos tumores ovarianos proposto pelo "Children's Cancer Study Group", baseado na evolução clínica de crianças com esses tumores.

Estágio	Extensão da doença
I	Doença limitada a um ou ambos os ovários. Cápsula intacta. Líquido peritoneal negativo para células malignas
II	Doença incluindo ou ultrapassando a cápsula ovariana com extensão pélvica local. Linfonodos retroperitoneais e líquido peritoneal negativos para células malignas
III	Linfonodos retroperitoneais positivos e/ou células malignas no líquido peritoneal e/ou extensão abdominal*
IV	Disseminação extra-abdominal

*A inclusão de líquido ascítico positivo no estágio III se justifica porque na criança há o risco de disseminação tanto no abdome quanto na pélvis, já que em meninas mais jovens os ovários estão situados mais altos no abdome, e não na pélvis.

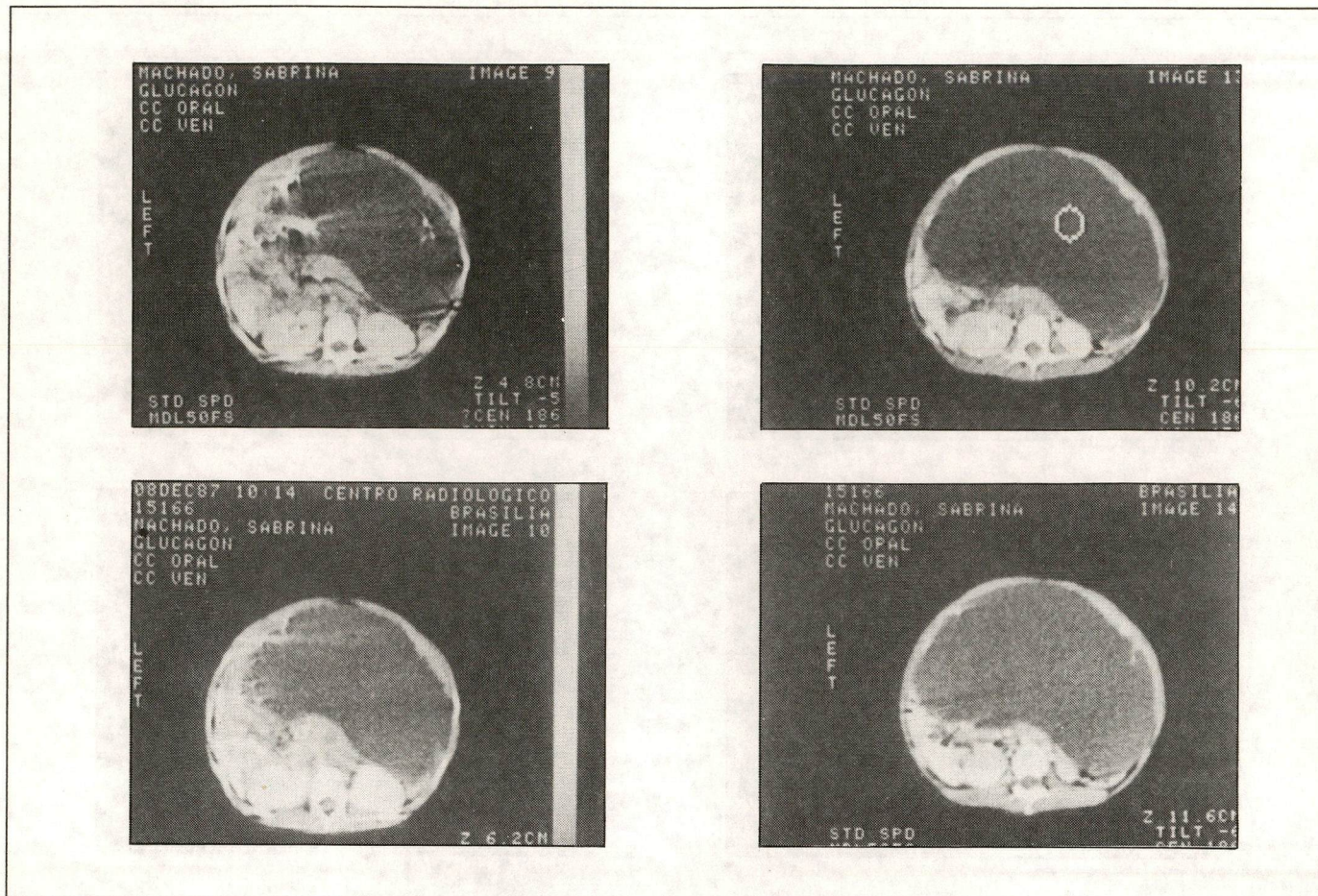


Figura 2. Teratoma de ovário. Tomografia computadorizada (mesmo caso da Figura 1), demonstrando o enorme tamanho do tumor comprimindo as outras estruturas abdominais.

1.1. Tumores benignos

Os tumores benignos mais freqüentes são os cistos ovarianos, que dividem-se em cistos simples, cistadenomas serosos e cistadenomas mucinosos ou pseudomucinosos.

O tratamento é exclusivamente cirúrgico; a excisão do cisto sempre que possível ou, no máximo, a ooforectomia, caso as dimensões do cisto sejam muito grandes (Figura 4). Cistos pequenos costumam involuir espontaneamente. Devem ser citados ainda os teratomas benignos ou maduros. Dentre esses, o cisto dermóide é o mais comum e corresponde a um quinto dos tumores benignos do ovário. É bilateral em cerca de 20% dos casos e apresenta uma estrutura cística, com paredes de origem dérmica (podendo dar origem a dentes, pêlos e outros apêndices dérmicos) e preenchida por líquido ou material sebáceo.

Sobretudo nos casos bilaterais, a conduta ideal é a excisão dos cistos, que deve ser completa e sem ruptura, preservando o tecido ovariano na região do hilo,

o que permite a manutenção das funções hormonais.

1.2 Tumores malignos

A histologia dos tumores malignos do ovário é extremamente variada e sua classificação tem sido objeto de controvérsia, sofrendo diversas alterações. Atualmente, a classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde é a mais aceita, eventualmente com algumas modificações, pela maioria dos autores (Quadro 2) [27]. Na criança e na adolescente predominam os tumores de células germinativas (60% a 70% dos casos) e destes, somente 20% são benignos. Os tumores epiteliais são pouco freqüentes e variam, dependendo das diversas estatísticas, entre 0,5% e 15% do total de tumores ovarianos pediátricos [2]. Geralmente são benignos e costumam ocorrer no final da adolescência. Os tumores do estroma gonadal correspondem a cerca de 20% dos tumores de ovário em pacientes com menos de 20 anos de idade.

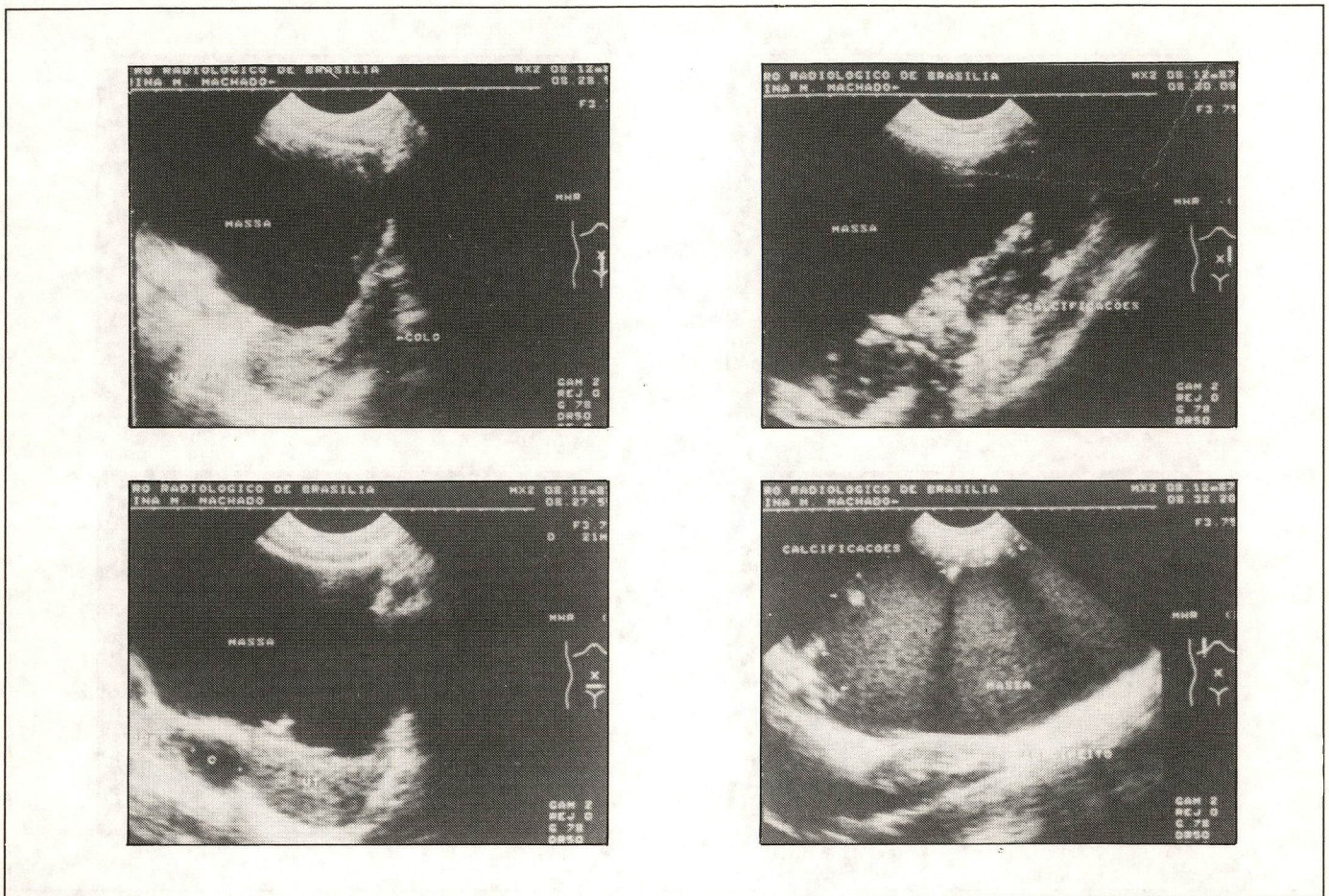


Figura 3. Teratoma de ovário. Mesmo caso das Figuras 1 e 2. Ecografia mostrando tumor cístico com calcificações. Tratava-se de um teratoma benigno. Para sua ressecção, o líquido (cerca de 20 litros) teve que ser retirado para melhor visualização cirúrgica.

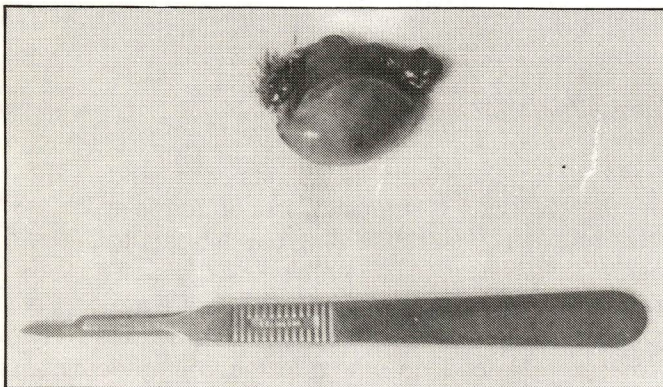


Figura 4. Cisto de ovário com dimensões que indicavam a ooforectomia.

O conhecimento da embriogênese do ovário esclarece os estágios do desenvolvimento da gônada e a ocasião em que os diferentes tecidos se diferenciam (Figuras 5, 6, 7 e 8). Inicialmente as gônadas correspondem a um par de cristas longitudinais localizadas de

cada lado da linha média, na parede posterior do embrião, entre o mesonefro e o mesentério dorsal. São formadas pela proliferação do epitélio celômico e pela condensação do mesênquima circunjacente. Até a 6ª semana de vida intra-uterina não há células germinativas nas cristas gonadais.

As células germinativas primordiais são encontradas a partir da 4ª semana embrionária, na parede do saco vitelino, próximo ao alantóide. Posteriormente migram, por meio de movimentos amebóides, através do mesentério dorsal do intestino posterior, para as gônadas em desenvolvimento. Na gônada ainda indiferenciada, durante a chegada das células germinativas, o epitélio celômico prolifera intensamente e penetra no estroma circunjacente, formando uma série de cordões irregulares: os cordões sexuais primitivos. A conexão entre os cordões sexuais e o epitélio celômico produz uma gônada que ainda não pode ser identificada como feminina ou masculina. Acredita-se que os disgerminomas, assim como os seminomas, tenham origem nessa fase do desenvolvimento.

Quadro 2. Classificação dos tumores ovarianos segundo a Organização Mundial de Saúde (mod.).

1. TUMORES EPITELIAIS
 - 1.1 - Seroso
 - 1.2 - Mucinoso
 - 1.3 - Endometrióide
 - 1.4 - Células claras
 - 1.5 - Brenner
 - 1.6 - Misto
 - 1.7 - Indiferenciado
 - 1.8 - Não classificado
2. TUMORES DO ESTROMA GONADAL
 - 2.1 - Tumores de células de estroma-granulosa
 - 2.1.1 - Tumor de células da granulosa
 - 2.1.2 - Tumor tecoma-fibroma
 - 2.2 - Androblastoma
3. TUMORES DE CÉLULAS LIPÍDICAS
4. GONADOBLASTOMAS
5. TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS
 - 5.1 - Disgerminoma (germinoma)
 - 5.2 - Tumor do seio endodérmico
 - 5.3 - Carcinoma embrionário
 - 5.4 - Poliembrioma*
 - 5.5 - Coriocarcinoma
 - 5.6 - Teratomas
 - 5.6.1 - Imaturo
 - 5.6.2 - Maduro (cisto dermóide)
 - 5.6.3 - Monodérmico (*struma ovarii*, carcinóide)
 - 5.7 - Formas mistas

*Tumor composto por corpos embrionários, semelhantes a embriões pré-somáticos, com cavidade amniótica, saco vitelino e disco embrionário.

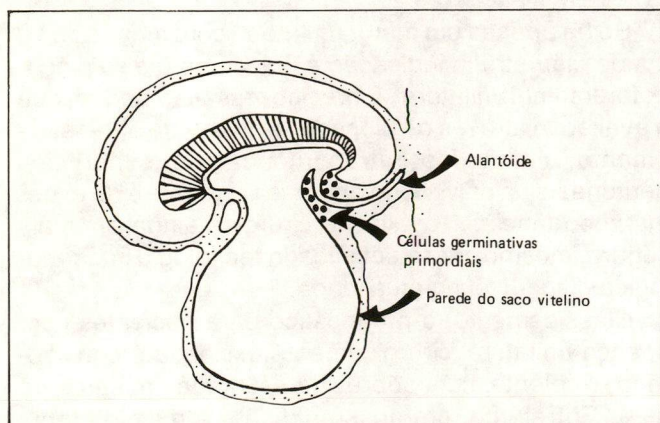


Figura 5. Localização das células germinativas primordiais na parede do saco vitelino do embrião, por volta do 21º dia de vida intra-uterina.

Em embriões com uma configuração cromossômica XX, os cordões sexuais se fragmentam em grupos de células que se localizam principalmente na me-

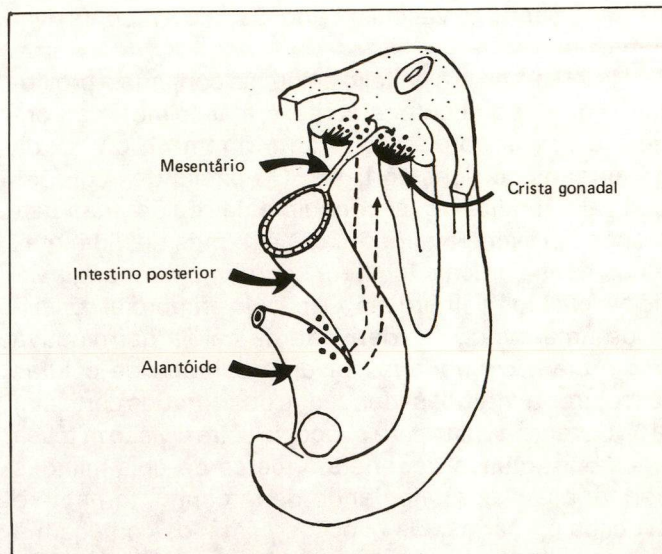


Figura 6. Migração das células germinativas primordiais para a crista gonadal.

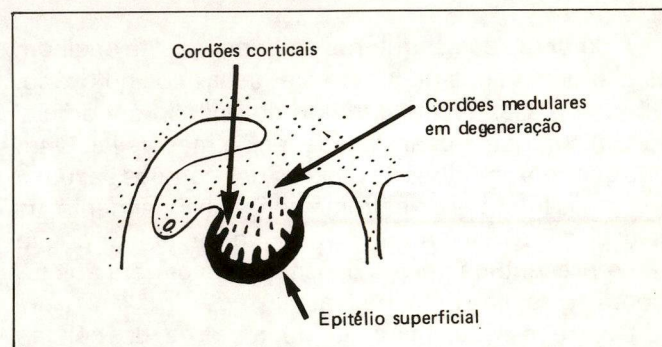


Figura 7. Ovário durante a 7ª semana de vida embrionária. Os cordões medulares degeneram e a proliferação do epitélio celômico dá origem aos cordões corticais.

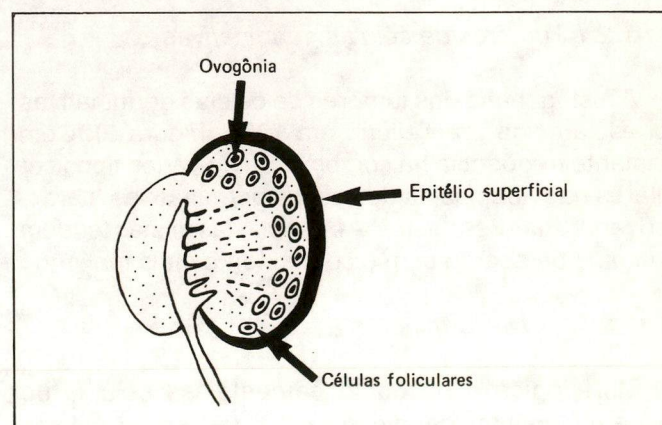


Figura 8. Ovário durante o 4º mês de vida fetal. Os cordões corticais se fragmentam e formam os folículos primordiais.

dula da gônada e que contêm aglomerados de células germinativas primordiais. Os cordões medulares fragmentados desaparecem, permanecendo um

estroma bastante vascularizado. Essa é a medula ovariana.

Na 7ª semana, o epitélio celômico continua a proliferar (o que não acontece no sexo masculino) e dá origem a novos cordões que se formam no córtex da gônada: os cordões corticais. O epitélio dos cordões corticais penetra no mesênquima da região, mas permanece próximo à superfície. No 4º mês de vida fetal, os cordões corticais também se fragmentam originando os folículos primordiais. O folículo primordial consiste de uma ovogônia (derivada da célula germinativa primordial), circundada por uma camada de células foliculares achatadas (derivadas dos cordões corticais) [10]. Durante a vida fetal a ovogônia sofre divisão mitótica e, embora muitas degeneram, cerca de dois milhões permanecem e, aumentando de tamanho, tornam-se ovócitos primários. Os ovócitos primários começam a primeira divisão meiótica antes do nascimento, porém a prófase só será completada após a puberdade. Ao nascimento há em torno de 300.000 ovócitos primários, dos quais a maioria sofrerá um processo de degeneração.

A partir dessas estruturas embrionárias se originam os diferentes tipos de tumores encontrados no ovário. Os tumores epiteliais derivam do epitélio superficial (celômico), que é chamado de tecido mesotelial. O tecido gonadal embrionário (epitélio dos cordões sexuais) origina os tumores do estroma gonadal. Finalmente, as células germinativas primitivas, que na mulher adulta são representadas pelos ovócitos, dão origem aos tumores de células germinativas.

Dentro da classificação de tumores de células germinativas estão incluídos os tecidos extra-embriônicos: o saco vitelino, que origina o tumor do seio endodérmico, e o trofoblasto, que dá origem ao coriocarcinoma.

1.2.1 Tumores de células germinativas

A histogênese dos tumores de células germinativas foi esclarecida por Teilum, em 1965 (Figura 9). Com bastante freqüência há combinação de vários tipos celulares nas neoplasias de células germinativas, caracterizando tumores mistos. As neoplasias mistas tendem a evoluir de acordo com o componente mais maligno.

1.2.1.1 - Disgerminoma

Morfológica e histoquimicamente, as células do disgerminoma (ou germinoma) são idênticas às células germinativas primordiais. O disgerminoma é idêntico histologicamente ao seminoma testicular, ao qual se equivale embriogeneticamente. Entretanto, ao contrário do seminoma, que praticamente só ocorre em meninos pré-puberis, o disgerminoma pode se desenvolver em qualquer época antes da puberdade.

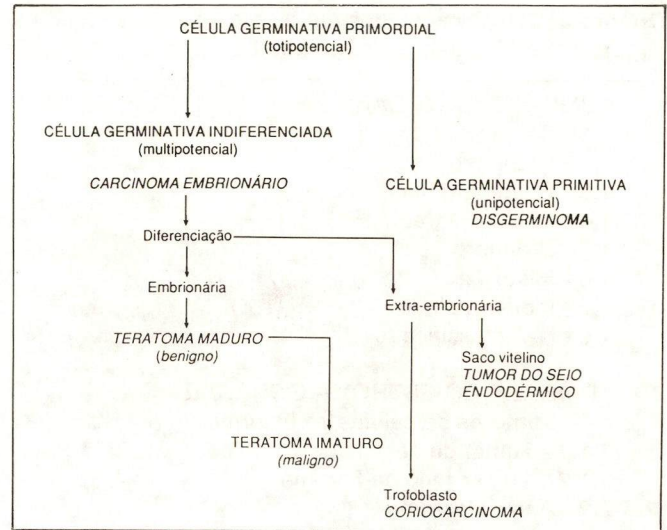


Figura 9. Representação esquemática da maturação das células germinativas e tumores correspondentes (baseada em Teilum, G. Classification of endodermal sinus tumor and so called embryonal carcinoma of the ovary. Acta Path Microbiol Scand 1965; 64: 407).

É um tumor com tendência a dar metástases para linfonodos e que tem a característica de ser bastante radiosensível. Embora o comprometimento bilateral não seja usual na maioria dos tumores germinativos, nos disgerminomas há uma incidência de 10% de bilateralidade. Assim, é mandatória a avaliação do ovário contralateral por meio de uma biópsia ampla, sobretudo se há doença metastática.

Há três fatores que favorecem o prognóstico: 1 - que o tumor seja um disgerminoma; 2 - estadiamento IA; 3 - que a cápsula tenha permanecido intacta, sem ruptura.

Se há apenas um tumor unilateral com menos de 10 cm de diâmetro, a indicação é unicamente a salpingo-ooforectomia unilateral. É preciso ressaltar, porém, que a avaliação através de biópsias de locais de alto-risco - omento, linfonodos retroperitoneais e superfícies peritoneais na pélvis e no abdome superior - é de extrema importância. A avaliação cirúrgica ainda é a mais segura, mesmo com a sofisticada tecnologia imagiológica disponível na atualidade.

Classicamente, o prognóstico para pacientes com doença unilateral cirurgicamente excisada é considerado excelente, com sobrevida estimada em cerca de 80%. Entretanto, em nossa opinião, a quimioterapia adjuvante deve ser considerada também nesses casos, uma vez que nem sempre o estadiamento é realizado adequadamente ou se tem certeza absoluta de que se trata de um disgerminoma puro (Figuras 10A e 10B).

A presença de metástases nodais ou regionais, assim como de tumor residual, requer radioterapia e/ou quimioterapia. Na criança, a preferência deve ser pela

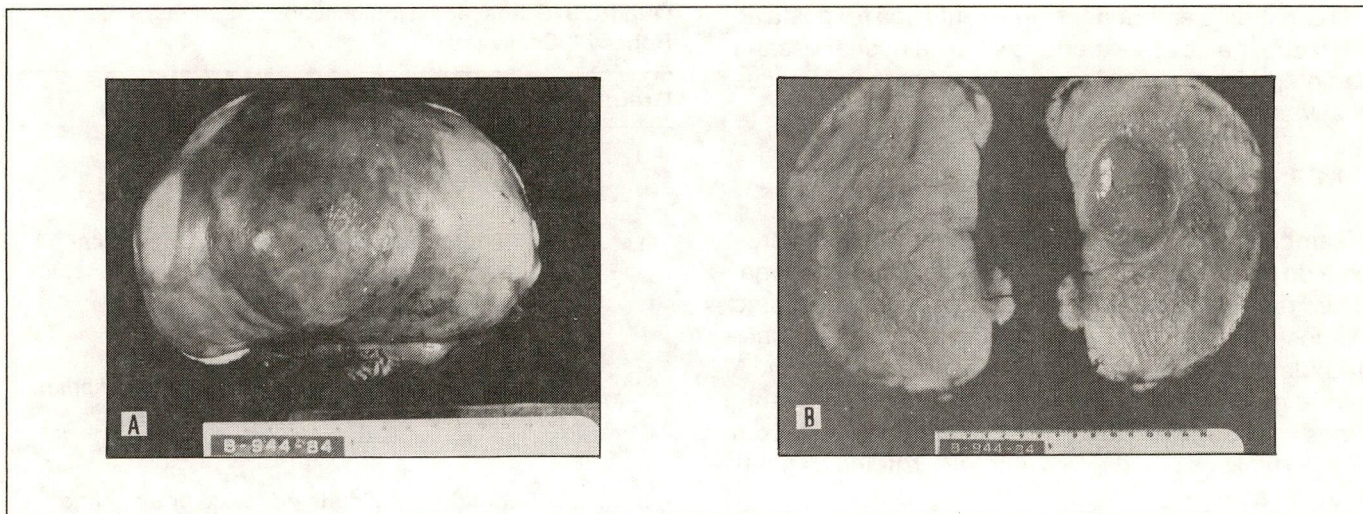


Figura 10 A. Disgerminoma de ovário. B - Peça cirúrgica aberta. É fundamental que na ressecção cirúrgica a cápsula do tumor seja mantida intacta, apesar do tamanho do tumor.

quimioterapia. A radioterapia, para ser efetiva deve compreender todo o abdome. As conseqüências dessa conduta podem incluir a impossibilidade de se administrar a dose ideal de quimioterapia, a esterilização do outro ovário e, a longo prazo, os efeitos carcinogênicos da irradiação em um organismo em crescimento e desenvolvimento.

Os esquemas quimioterápicos são variáveis. Desde o final dos anos 70 que usávamos, acompanhando a experiência internacional, a combinação de vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida (VAC). A partir de 1989, passamos a utilizar o esquema que associa bleomicina, etoposida e cisplatina (BEP), sendo que a bleomicina é administrada uma única vez em cada curso com o objetivo de minimizar sua toxicidade.

1.2.1.2 - Carcinoma embrionário

O carcinoma embrionário foi considerado uma entidade definida a partir de 1976, quando foi diferenciado do tumor do seio endodérmico [11]. É um tumor primitivo, composto de células germinativas indiferenciadas multipotenciais e que se assemelha ao carcinoma embrionário do testículo adulto. Essas células parecem ser capazes tanto de diferenciação embrionária somática quanto extra-embriônica. Dispersas entre as células primitivas que formam o tumor, há células gigantes de sincitiotrofoblasto isoladas (produtoras de gonadotrofina coriônica) e células mononucleadas embrionárias (produtoras de alfa-fetoproteína).

A idade média de aparecimento do tumor é de aproximadamente 14 anos. De um modo geral, os tumores ovarianos na criança incidem mais freqüentemente no fim da primeira década e na segunda década de vida [3,

5, 12]. Em cerca de dois terços dos casos de carcinoma embrionário, há sintomatologia relacionada com produção hormonal ectópica: puberdade precoce, sangramento vaginal irregular, hirsutismo moderado, amenorréia ou mesmo um teste de gravidez falso-positivo. Esta última situação, embora rara, deve ser considerada pelo médico que esteja suspeitando de uma gravidez em adolescente.

Até há duas décadas atrás a sobrevida estimada para as pacientes no estadiamento I era de 50%. A introdução de regimes quimioterápicos eficazes no carcinoma embrionário e no tumor do seio endodérmico mudou o prognóstico desses tumores. Em algumas séries, dependendo do estadiamento, a sobrevida varia de 80% até 100% dos casos [3, 5, 12] (Figura 11).



Figura 11. Carcinoma embrionário. Ressecção cirúrgica do tumor ovariano em menina de 13 anos.

O carcinoma embrionário apresenta boa resposta ao BEP o que, na nossa experiência, torna desnecessária a radioterapia, que deve ser reservada para finalidades paliativas.

1.2.1.3 - Tumor do seio endodérmico

Também chamado de tumor do saco vitelino, carcinoma do saco vitelino, mesonefroma e mesoblastoma. Sua estrutura se assemelha à do saco vitelino e, como já vimos, deve ser diferenciado do carcinoma embrionário, do qual provavelmente se origina (Figura 9). A maioria dos tumores do seio endodérmico apresenta corpos de Schiller-Duval e células epiteliais com glóbulos hialinos que contém alfa-fetoproteína e alfa-1-antitripsina.

São tumores que podem ocorrer tanto nas gônadas quanto em localizações extragonadais. Na literatura de uma década atrás dizia-se que os localizados no ovário tinham mau prognóstico pela rápida invasão das estruturas pélvicas e pela capacidade de metástases precoces. Na época, pela falta de um tratamento quimioterápico adequado, as recidivas pélvicas eram comuns, mesmo quando todo o tumor macroscópico havia sido aparentemente retirado.

Atualmente, são observadas percentagens cada vez maiores de crianças que sobrevivem a longo prazo, livres da doença. Um estudo de 89 casos pediátricos de tumor do seio endodérmico e carcinoma embrionário [12] mostrou que a cada cinco anos tem havido uma melhora marcante no prognóstico; de uma sobrevivência inferior a 30% no período de 1970 a 1974 à sobrevivência de 85% entre 1980 e 1985. Este melhor prognóstico independe da localização do tumor ou do fato de ser um tumor puro ou misto, associado a elementos teratomatosos. Finalmente, não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao prognóstico entre tumor do seio endodérmico e carcinoma embrionário. Em outra série, compreendendo 126 crianças [5], em 68 pacientes com tumor do seio endodérmico a sobrevivência foi de 99%.

1.2.1.4 - Teratoma maligno

O teratoma maligno geralmente é sólido e formado tanto por tecidos completamente diferenciados (como no teratoma benigno), quanto por tecidos embrionários em diversos graus de maturação, derivados dos três folhetos germinativos. Podem existir células indiferenciadas (carcinoma embrionário) e tecidos extra-embrionários (do saco vitelino ou do trofoblasto). O tipo de tecido imaturo encontrado com mais frequência é o neuroectodérmico. Os teratomas malignos podem ser classificados de acordo com um sistema de gradação histológica que possibilita uma boa correlação com a evolução clínica (Quadro 3) [13].

Quadro 3. Gradação histológica dos teratomas, segundo Robboy & Scully (1970).

Grau	Aspectos histológicos
0	Todos os tecidos maduros Sem atividade mitótica
1	Pequenos focos de anormalidade celular ou tecido embrionário mesclado com elementos maduros Mitoses raras
2	Quantidade moderada de tecido embrionário mesclado com elementos maduros Atividade mitótica moderada
3	Grande quantidade de tecido embrionário

O tratamento do teratoma maligno é semelhante aos dos outros tumores de células germinativas. Cirurgicamente, basta a salpingo-ooforectomia unilateral, já que o tumor raramente é bilateral (Figura 12). Se houver implantes peritoneais, esses devem ser removidos. A reoperação ("second look") pode ser indicada em casos de tumores residuais, após alguns ciclos de quimioterapia.

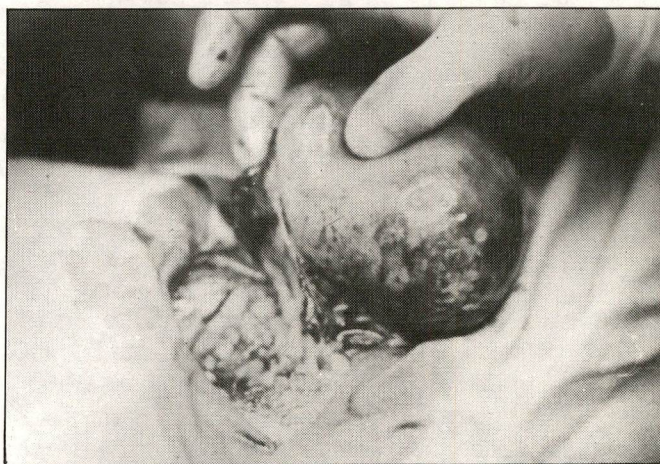


Figura 12. Teratoma de ovário. Salpingo-ooforectomia unilateral. Não havia implantes peritoneais. Achado acidental durante operação para apendicectomia.

1.2.1.5 - Coriocarcinoma

O coriocarcinoma primário do ovário é uma entidade rara e pode ser suspeitado pelos seus efeitos hormonais, causados pela produção de gonadotrofina coriônica

humana. O tumor pode ocorrer em sua forma pura ou associado com outros elementos, como o disgerminoma, teratocarcinoma ou tumor do seio endodérmico. Parece ser mais resistente à quimioterapia que o coriocarcinoma gestacional, embora já haja relatos de boa evolução, mesmo em estadiamentos mais avançados [14].

Com relação aos tumores de células germinativas do ovário, deve ser enfatizado que há uma relação inversa entre a idade da paciente e a probabilidade de malignidade. Assim, quanto mais jovem a criança, maior a incidência de tumores malignos [15]. Tais tumores disseminam por contigüidade para os anexos e por via linfática para os linfonodos retroperitoneais. Metástases transperitoneais são freqüentes e comprometem útero, colo e bexiga. Metástases à distância acometem fígado, pulmões e ossos. Tumores mistos podem produzir metástases onde apenas um dos componentes é encontrado.

Um aspecto atual e importante a ser considerado é o fato de que as modernas técnicas de fertilização *in vitro* modificaram certos conceitos já estabelecidos historicamente. Convencionou-se que se fosse necessária a salpingo-ooforectomia bilateral, a histerectomia também deveria ser realizada. Hoje em dia, uma mulher sem ovários pode manter uma gravidez intra-uterina desde que com óvulos doados e suporte hormonal. Da mesma forma para os casos em que não há útero mas os ovários (ou ovário remanescente) são mantidos e a gravidez pode ocorrer no útero de outra mulher. Evidentemente, há uma série de considerações éticas a serem feitas, que fogem ao objetivo de nosso trabalho, mas que devem ser lembradas no momento da decisão cirúrgica, sobretudo na criança.

1.2.2. Gonadoblastomas

São assim chamados porque parecem imitar o desenvolvimento gonadal de modo mais semelhante que qualquer outro tumor. Contêm tanto células germinativas quanto elementos semelhantes a células imaturas de Sertoli e da granulosa; células de Leydig ou células tipo luteínicas podem ou não estar presentes.

Geralmente as células germinativas se sobrepõem aos outros elementos e o tumor aparenta ser um disgerminoma, sendo hormonalmente inerte. Tumores que contenham células da granulosa terão efeitos estrogênicos, enquanto que as células de Leydig exercerão efeitos virilizantes.

Esses tumores se desenvolvem quase que exclusivamente em gônadas disgenéticas, em indivíduos que tenham o cromossoma Y (disgenesia gonadal pura ou mista XY e mosaicismo XO/XY). Em geral, são bastante pequenos e a bilateralidade é encontrada em torno de 40%; calcificações são comuns. Uma vez que são tumores que incidem em cerca de 50% dos pacientes

com disgenesia gonadal e podem ser bilaterais, está indicada a gonadectomia bilateral profilática. A época da cirurgia vai depender do tipo de disgenesia. Em pacientes com disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer) a malignização aparece na primeira década de vida e, portanto, a castração deve ser realizada precocemente. Ao contrário, nos casos de síndrome de feminização testicular (Figura 13), a malignização somente ocorre após a puberdade e a cirurgia poderá ser adiada até essa ocasião. Alguns autores [16, 18] acham mais simples a remoção das gônadas quando do diagnóstico, em todas as meninas com cariótipo 46 XY. Em nossa experiência, já indicamos a operação logo após a puberdade, o que nos parecia mais adequado por permitir o desenvolvimento harmonioso dos caracteres sexuais secundários. Entretanto, observamos que as famílias, mesmo algumas de bom nível sócio-econômico e devidamente esclarecidas, relutam em trazer a criança, aparentemente tão bem, para a cirurgia. Assim, atualmente também somos a favor da gonadectomia tão logo seja feito o diagnóstico.

1.2.3 - Tumores do estroma gonadal

Ocorrem infreqüentemente e, embora menos agressivos, geralmente têm efeitos hormonais.

1.2.3.1 - Tumores da teca-granulosa

Produzem estrogênio e têm efeitos feminizantes. São bilaterais em aproximadamente 10% dos casos e a malignidade, encontrada em torno de 3%, é de baixo grau. A disseminação é tipicamente confinada à pelvis [19]. A puberdade precoce é uma manifestação freqüente nos casos pré-puberis, ocorrendo em mais de 80% deles [20]. Nos tumores unilaterais está indicada a cirurgia conservadora (ooforectomia unilateral). Nos casos avançados, com comprometimento das estruturas pélvicas, salpingo-ooforectomia bilateral com histerectomia, mais radioterapia e quimioterapia pós-operatórias [3, 19].

1.2.3.2 - Arrenoblastoma, tumor de células de Sertoli - Leydig, androblastoma

Os androblastomas são incomuns e correspondem a aproximadamente 0,2% de todas as neoplasias ovarianas [21]. Ocorrem geralmente em pacientes jovens, com 75% dos casos até os 30 anos de idade [22]. Tumores com padrão retiforme (porque se assemelham à rete testis) incidem em indivíduos ainda mais jovens, cuja idade média é de 10 anos [21]. Embora os androblastomas tenham uma semelhança acentuada com o testículo embrionário, parecem derivar diretamente do estroma ovariano e representar um tumor mesodérmico misto contendo estruturas epiteliais müllerianas e

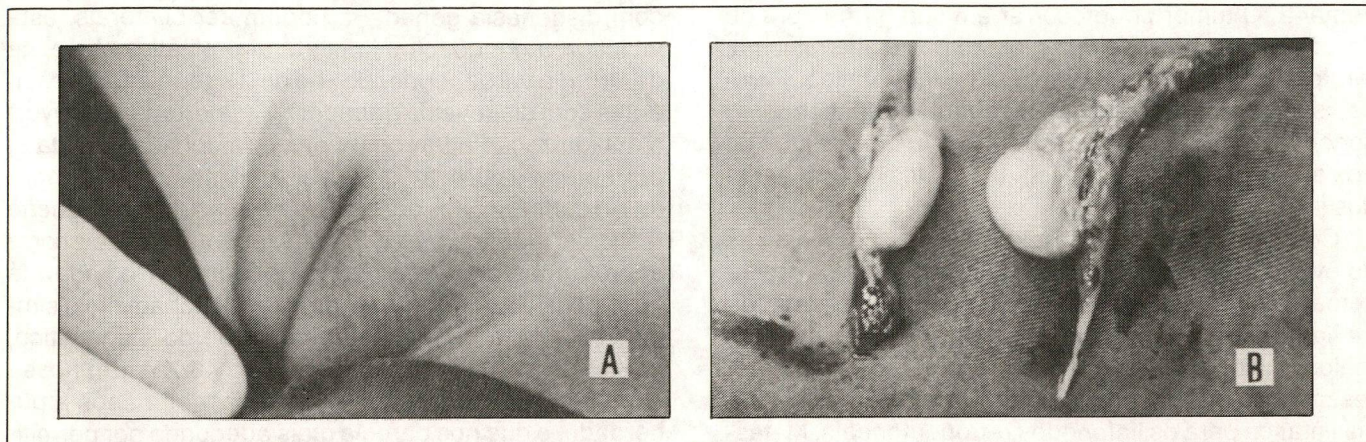


Figura 13A. Paciente com Síndrome de Feminização Testicular, apresentando genitália feminina aparentemente normal e **B.** Gônadas que são, na realidade, testículos.

testiculares. São tumores de diagnóstico por vezes difícil, uma vez que apresentam diferentes padrões histológicos; os com padrão retiforme freqüentemente são confundidos com o cistadenocarcinoma papilar seroso e com o tumor do seio endodérmico. A alfa-fetoproteína pode estar elevada em alguns casos, sobretudo nos de padrão retiforme. Como a elevação da alfa-fetoproteína costuma estar relacionada ao tumor do seio endodérmico e como a evolução e a terapêutica são diferentes para os dois tipos de tumores, a diferenciação correta é fundamental.

Os androblastomas causam virilização em 50% das pacientes [22], embora muitos sejam não funcionantes ou mesmo produtores de estrogênio. O prognóstico é relativamente bom, excluindo-se os tumores com padrão retiforme. O tratamento é basicamente cirúrgico e depende da bilateralidade. Como o androblastoma raramente é bilateral, o tratamento de escolha é a salpingo-ooforectomia unilateral.

1.2.4 Tumores epiteliais

Pouco encontrados na criança, costuma ser vistos apenas no final da adolescência. São raros antes dos 21 anos de idade. Como tendem a se comportar como em pacientes adultas, o tratamento deve ser o mesmo preconizado nesses casos. No entanto, vale ressaltar mais uma vez que sempre deve ser avaliada a possibilidade de uma conduta cirúrgica mais conservadora, com a finalidade de se preservar a fertilidade e a função hormonal futuras.

2. Tumores do útero e da vagina

O rabdomyossarcoma (principalmente sob a forma de sarcoma botríóide) é o tumor maligno que ocorre com mais freqüência no trato genital inferior nas meninas

jovens. Entretanto, embora raros, dois tipos de carcinoma de vagina são citados: tumor do seio endodérmico e adenocarcinoma de células claras.

2.1 Sarcoma botríóide

O rabdomyossarcoma é o sarcoma de partes moles mais comum na criança e o rabdomyossarcoma embrionário é o subtipo mais encontrado, correspondendo a 50%-65% dos casos²³. Assemelha-se histologicamente ao aspecto do músculo esquelético em desenvolvimento no feto de sete a 10 semanas de vida. Nos tumores geniturinários predominam os rabdomyossarcomas embrionários. Quando o rabdomyossarcoma embrionário compromete uma víscera oca, apresenta um aspecto polipóide, edematoso, como se fosse um "cacho de uvas" e recebe o nome de sarcoma botríóide (Figura 14). Os nódulos tumorais podem fazer protrusão pelos orifícios naturais e alguns fragmentos podem ser eliminados espontaneamente. O sarcoma botríóide deve ser suspeitado em qualquer menina que tenha: 1) ulceração ou nódulo de qualquer tipo, persistente, na vulva; 2) massa fazendo protrusão através da vagina; 3) eliminação de secreção aquosa, sero-sangüínea, purulenta ou de sangue vivo por via vaginal.

A evolução nos rabdomyossarcomas de vagina e vulva é significativamente melhor que nos tumores uterinos. Nos tumores primários da vagina, localizados, a sobrevida esperada é superior a 90% e nos tumores de vulva é de praticamente 100%. Os tumores da vulva e da vagina distal podem ser tratados pela simples ressecção local, sem histerectomia. Nos tumores da vagina proximal, a histerectomia continua indicada, associada à colpectomia parcial ou total. A cirurgia deve ser feita depois que a quimioterapia inicial tenha reduzido o tamanho do tumor. As drogas mais eficazes continuam sendo a vincristina, a actinomicina-D, a ciclo-

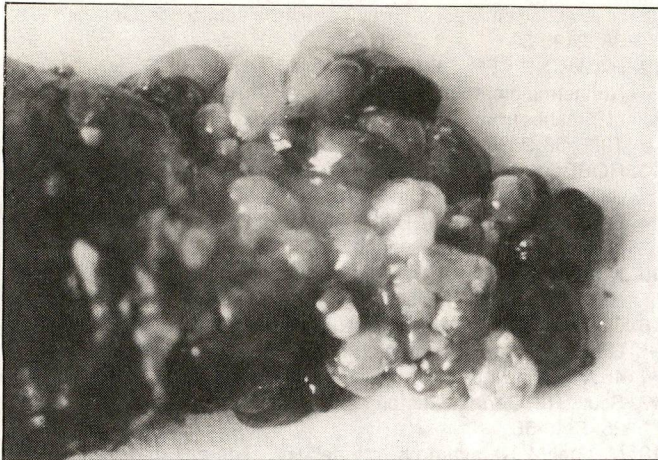


Figura 14. Caso de sarcoma botrióide, apresentando o aspecto típico de "cacho de uvas".

fosfamida e a adriamicina. Em casos de recidiva temos usado, com resultados satisfatórios, a ifosfamida, a cisplatina e a etoposide (VP-16).

Os tumores uterinos têm características diferentes, tanto em relação ao grupo etário acometido (pacientes de mais idade ao diagnóstico), quanto à resposta ao tratamento. Na experiência atual, uma abordagem inicial quimioterápica (e/ou radioterápica) não parece ser tão eficaz nos casos de tumores uterinos quanto naqueles de lesões vaginais. Portanto, ao contrário do rabdomyosarcoma de vagina, nos tumores uterinos a ressecção cirúrgica deve ser a conduta inicial, seguida de quimioterapia. A sobrevivência média nos tumores de localização uterina é de 60% [24].

A identificação do local de origem do tumor primário é importante pois, como vimos, o prognóstico e a terapêutica são diferentes. Em meninas pós-puberais a diferenciação pode ser feita através da vaginoscopia. Em meninas jovens é bem mais difícil e, por vezes, somente será possível após a redução da massa tumoral pela quimioterapia ou mesmo pelo exame histopatológico da peça retirada. Como os rabdomyosarcomas uterinos tendem a ocorrer em adolescentes, é razoável a suposição de que em crianças mais jovens o tumor seja de origem vaginal.

2.2. Tumor do seio endodérmico

Mais de 90% dos casos de tumores do seio endodérmico extra-ovarianos ocorrem na vagina, embora sejam relatados também na vulva e no útero (corpo e colo). Dos casos de tumores vaginais publicados até 1988, todos eram em meninas de até três anos de idade que apresentavam corrimento ou sangramento vaginal e massas polipóides ou sésseis dentro da vagina. Os poucos casos em que havia comprometimento simultâneo de vagina e colo uterino ou apenas do colo uterino, foram semelhantes quanto à faixa etária e à

sintomatologia [25]. De um modo geral, são neoplasias que respondem muito bem à terapia, que inclui excisão completa do tumor e poliquimioterapia combinada.

2.3 Adenocarcinoma de células claras

Parece se originar do epitélio mülleriano e se localiza, mais comumente, nas paredes anterior e lateral da vagina. Tem um aspecto epidemiológico importante, já bastante estudado, pela frequência surpreendentemente elevada desse tipo de tumor em crianças expostas *in-utero* (antes de 18 semanas de gestação) ao dietil-estilbestrol [26]. A droga, aparentemente, interfere na interação entre os epitélios mülleriano e do seio urogenital, alterando a embriogênese normal.

3. Tumores da vulva e do períneo

O carcinoma epitelial é muito raro. Os sarcomas e o carcinoma embrionário, ainda que incomuns, são mais encontrados. Nos sarcomas da vulva, que incluem o rabdomyosarcoma, o fibrossarcoma, o leiomyosarcoma e o sarcoma indiferenciado, parece ser suficiente a ressecção do tumor com boa margem de segurança. Não é necessária a vulvectomy total, uma vez que esses tumores raramente são multifocais. A radioterapia e a quimioterapia devem ser avaliadas conforme as indicações de cada caso.

Os tumores benignos devem ser considerados, embora igualmente raros. Dentre estes estão os pólipos e os condilomas (Figura 15). O prolapso da mucosa uretral também pode ser um diagnóstico diferencial. O prolapso compromete toda a circunferência da uretra, de modo que o meato fica oculto pela mucosa, que se torna edemaciada e hemorrágica, podendo ser confundida com uma neoplasia.

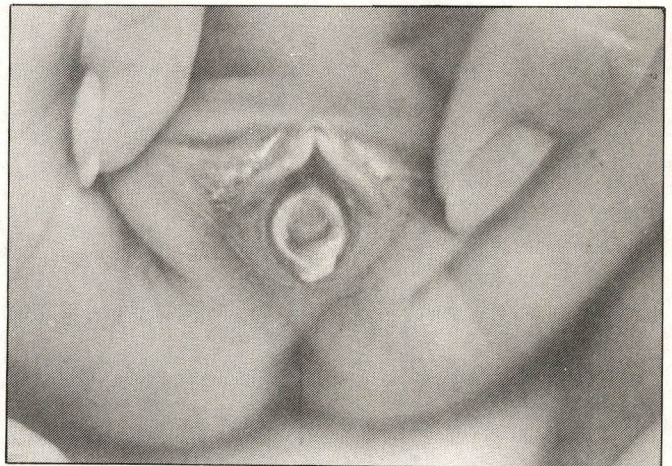


Figura 15 - Cisto benigno da mucosa vaginal, produzindo episódios de retenção urinária. Feitas simples abertura e drenagem do muco e biópsia da parede do cisto. Evolução sem problemas.

Summary

The peculiar aspects of the distinct gynecological tumors in children are discussed. The discussion is done about the rarity of these tumors, their epidemiology, diagnostic problems and treatment aspects, with emphasis about the current tendency of a more conservative surgical approach.

Key words: cancer in children; pediatric gynecology

Referências bibliográficas

1. SMITH JP. Malignant gynecologic tumors. In: SUTOW WW, VIETI TJ, FERNBACH DJ eds. 2ª ed. Clinical Pediatric Oncology. St. Louis: CV Mosby 1977: 654-63.
2. ADKINS JC. Malignant ovarian and the other germ cell tumors. In: HAYS DM ed. Pediatric Surgical Oncology. New York: Grune & Stratton 1986: 123-38.
3. RANEY RB Jr., SINCLAIR L, URI A et al. Malignant ovarian tumors in children and adolescents. Cancer 1987; 59: 1214-220.
4. BURNS BD Jr., UNDERWOOD PB Jr., RUTLEDGE FN. A review of carcinoma of the ovary at the University of Texas M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston. In: Cancer of the uterus and ovary. Chicago: Year Book Medical Publishers 1969: 123-47.
5. MANN JR, PEARSON D, BARRET A et al. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's Malignant Germ Cell Tumor Studies. Cancer 1989; 63: 1657-67.
6. EPELMAN S, CAMARGO B, BIANCHI A. Tumores de células germinativas. Análise de 39 casos. Acta Oncol Bras 1986; 5: 87-92.
7. BRODEUR GM, HOWARTH CB, PRATT CB et al. Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents. Cancer 1981; 48: 1890-98.
8. JONA JZ, BURCHBY K, VITAMVAS G. Castration-sparing management of a adolescent with huge bilateral cystic teratomas of the ovaries. J Pediatr Surg 1988; 23: 973-74.
9. BARBER HRK. Embryology of the gonad with reference to special tumors of the ovary and testis. J Pediatr Surg 1988; 23: 967-72.
10. MOORE KL. Before we are born. Basic embryology and birth defects. Philadelphia: WB Saunders Co. 1974: 148-9.
11. KURMAN RJ, NORRIS HJ. Embryonal carcinoma of the ovary. A clinicopathologic entity distinct from endodermal sinus tumor resembling embryonal carcinoma of the adult testis. Cancer 1976; 38: 2420-33.
12. HAWKINS EP, FINEGOLD MJ, HAWKINS HK et al. Nongerminomatous malignant germ cell tumors in children. A review of 89 cases from the Pediatric Oncology Group, 1971-1984. Cancer 1986; 58: 2579-84.
13. ROBBOY SJ, SCULLY RE. Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum. Hum Pathol 1970; 1: 643-53.
14. GERBIE MV, BREWER JI, TAMIMI H. Primary choriocarcinoma of the ovary. Obstet Gynecol 1975; 46: 720-23.
15. KURMAN RJ, NORRIS HJ. Malignant germ cell tumors of ovary. Hum Pathol 1977; 8: 551-64.
16. OLSEN MM, CALDAMONE AA, JACKSON CL et al. Gonadoblastoma in infancy: indications for early gonadectomy in 46 XY gonadal dysgenesis. J Pediatr Surg 1988; 23: 270-71.
17. Scully RE. Gonadoblastomas. A review of 74 cases. Cancer 1970; 25: 1340-56.
18. Manuel M, Katayama KP, Jones HW. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with Y chromosome. Am J Obstet Gynecol 1976; 124: 293-300.
19. ALTMAN AJ, SCHWARTZ AD. Tumors of the sexual organs. In: ALTMAN AJ, SCHWARTZ AD eds. Malignant Diseases of Infancy, Childhood and Adolescence. Philadelphia: WB Saunders Co. 1978: 443-474 (SCHAFFER AJ, MARKOWITZ M eds. Major Problems in Clinical Pediatrics, vol. XVIII).
20. YOUNG RH, DICKERSIN GR, SCULLY RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathological analysis of 125 cases. Am J Surg Pathol 1984; 8: 575-96.
21. TALERMAN A. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor (androblastoma) with retiform pattern. A clinicopathologic study. Cancer 1987; 60: 3056-64.
22. YOUNG RH, SCULLY RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. Am J Surg Pathol 1985; 9: 543-69.
23. MAURER HM, BÉLTANGADY M, GEHANE A et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. Cancer 1988; 61: 209-20.
24. HAYS DM, SHIMADA H, RANEY RB Jr. et al. Clinical staging and treatment results in rhabdomyosarcoma of the female genital tract among children and adolescents. Cancer 1988; 61: 1893-1903.
25. CLEMENT PB, YOUNG RH, SCULLY RE. Extraovarian pelvic yolk sac tumors. Cancer 1988; 62: 620-26.
26. HERBST AL, ROBBOY SJ, SCULLY RE et al. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls: analysis of 170 registry cases. Am J Obstet Gynecol 1974; 119: 713-24.
27. GERSHENSON DM. Current status of the management of malignant ovarian germ cell tumors. The Cancer Bulletin 1990; 42: 93-97.