

TUMOR DE CÉLULAS DA CAMADA GRANULOSA DO OVÁRIO EM CRIANÇA: RELATO DE CASO

PICCOLLI, Maiara Aparecida¹
FIORI, Carmem Maria Costa Mendonça²
LIMA, Urielly Tainá da Silva³

RESUMO

Embora o câncer seja uma doença muito discutida atualmente, alguns quadros clínicos menos frequentes acabam passando despercebidos e aí reside a importância de se estudar tumores como os de células granulosas em ovários, para que possam ser diagnosticados precocemente ou, ao menos, suspeitados diante das características clínicas. Os tumores gonadais são raros, com uma incidência de 12 casos para cada 1.000.000 de pessoas com menos de 20 anos de idade. O tumor ginecológico é responsável por 1,2% de todos os tumores malignos na infância e 60 a 70% têm origem no ovário. Em meninas que ainda não tiveram a menarca, cerca de 40% das massas anexiais são malignas. A importância do diagnóstico precoce reside no fato de que ele está intimamente ligado ao sucesso do tratamento e ao prognóstico favorável; a má avaliação inicial e a orientação terapêutica errônea podem tornar uma neoplasia maligna de bom prognóstico em uma doença grave e com várias sequelas. O objetivo desse estudo é abordar as características do tumor de células granulosas através do caso clínico de uma paciente diagnosticada com essa patologia aos um ano e sete meses, apresentando a importância da rápida resolutividade do quadro, apesar da infrequência desse tumor.

PALAVRAS-CHAVE: Oncologia. Tumor. Ovário. Células Granulosas. Pediatria.

CELL TUMOR OF THE GRANULOSE OVARIAN LAYER IN CHILDREN: CASE REPORT

ABSTRACT

Even though cancer is a disease that is really discussed nowadays, some of the less frequent clinical presentations end up unnoticed and it is where resides the importance of studying tumors like those of the granulosa cells in ovaries so that they can be diagnosed preemptively or at least they can be suspected when faced with the clinical characteristics. Gonadal tumors are rare, with an incidence of 12 cases per 1,000,000 people under 20 years of age. The gynecological tumor accounts for 1.2% of all malignancies in childhood and 60 to 70% originate in the ovary. In girls who have not yet had menarche, about 40% of the adnexal masses are malignant. The importance of the precocious diagnosis resides on the fact that it is intimately linked to the success of the treatment and to a favorable prognosis; the bad initial evaluation and erroneous therapeutical orientation can lead a malignant neoplasia with a good prognosis to a serious disease with many sequels. The approach of the granulosa cells tumor on this article will be done by a clinical case of a patient diagnosed with this pathology at one year and seven months old, presenting the importance of the fast resolutibility of the clinical presentation, despite the infrequency of this tumor.

KEYWORDS: Oncology. Tumor. Ovary. Granulosa cells. Pediatrics.

1. INTRODUÇÃO

O presente artigo abordará aspectos clínicos do tumor de células granulosas de ovário com enfoque em pacientes pediátricos, trazendo, juntamente a essa abordagem, a apresentação de um caso clínico da cidade de Cascavel – Paraná, referente a uma paciente de um ano e sete meses diagnosticada com a patologia em questão.

É objetivo desse artigo esclarecer a evolução do quadro clínico de um tumor de células granulosas de ovário em criança, visto que é raro encontrar essa patologia nesta faixa etária. Além

disso, pretende-se enfatizar o reflexo do diagnóstico precoce no prognóstico, visto que o diagnóstico precoce e correto, assim como o tratamento adequado para o tumor – de acordo com suas características – proporcionam uma recuperação mais eficaz e reduz o sofrimento do paciente.

A descrição da doença será embasada no caso clínico de uma paciente diagnosticada com tumor de ovário aos um ano e sete meses, sendo comprovada, posteriormente, a origem nas células granulosas. Se faz importante a discussão acerca desse tema pelo fato de ser uma doença rara, porém com excelente prognóstico se diagnosticada no início do quadro, como no caso da paciente alvo deste estudo.

O artigo foi embasado em referências bibliográficas, aliadas ao prontuário médico da paciente alvo do estudo.

2. DESENVOLVIMENTO

Embora raras entre crianças e adolescentes – atinge 1 entre 600 –, as neoplasias são as principais causas de morte por doença em pessoas de zero a 15 anos. Nesse grupo, em apenas 10% dos casos é possível associá-lo à genética.

O câncer de ovário é a neoplasia ginecológica mais letal e a sobrevida global é inferior a 40% em cinco anos. Isto ocorre principalmente porque a maioria das pacientes se apresenta em estágios avançados no momento do diagnóstico. Quando diagnosticado precocemente, por outro lado, a sobrevida em cinco anos é superior a 90% e a cirurgia geralmente é o único tratamento necessário.

A etiologia do câncer de ovário parece ser multifatorial, incluindo fatores reprodutivos, familiares e pessoais. Histologicamente, os tumores do ovário têm origem nos três tipos de células que compõem o ovário: células epiteliais, do estroma e germinativas.

Quando se trata especificamente dos tumores de células da granulosa, pode-se afirmar que 5-25% serão malignos e na grande maioria das vezes são unilaterais, sendo que apenas 5% são casos bilaterais. Esses tumores são raros, representando 2 a 3% dos tumores do ovário. Subdivide-se em forma juvenil (TCGJ) e adulta (TCGA), frequente em cerca de 95% dos casos em mulheres na peri ou pós-menopausa, com 50 anos, em média. Menos de 5% acomete a criança.

Segundo KUMAR, (2010)

Atualmente, se acredita que os tumores de ovário surjam, em última análise, de um dos três componentes ovarianos: (1) epitélio superficial derivado do epitélio celômico; (2) células germinativas, que migram para o ovário a partir do saco vitelino e são pluripotenciais; e (3) estroma do ovário, incluindo os cordões sexuais, que são os precursores do aparelho endócrino do ovário pós-natal. (KUMAR V., *et al.* (2010, p. 1048)

A maioria dos tumores ovarianos em mulheres adultas são de células epiteliais. Menos de 2% dos cânceres de ovário são tumores de células germinativas; a maioria dos tumores de células germinativas é benigna. Cerca de 1% dos cânceres de ovário são tumores do estroma ovariano. Mais de metade dos tumores estromais são encontrados em mulheres com mais de 50 anos, mas cerca de 5% dos tumores estromais ocorrem em mulheres jovens.

Ao contrário dos adultos em que os tumores de células epiteliais são os mais comuns, nas crianças predominam os tumores com origem nas células germinativas. Os tumores do estroma são incomuns, mas, frequentemente, estão relacionados com puberdade precoce.

Os tumores estromais são formados a partir de células do tecido conjuntivo, as quais formam o ovário e produzem os hormônios femininos. Os subtipos de carcinoma estromal de ovário incluem: tumores de células granulosas, tumores da teca granulosa e tumores de células de *Sertoli-Leydig*. Estes tumores são bastante raros e geralmente são considerados cânceres de baixo grau.

Conforme BEZERRA e LORENZATO, (2004)

Embora o estadiamento dos TCG e dos tumores epiteliais do ovário seja o mesmo (FIGO), a evolução e o crescimento dessas duas neoplasias são diferentes. Enquanto os tumores epiteliais originam implantes peritoneais independentemente do tamanho do tumor primário, sendo diagnosticados geralmente em estádios IIIc, os TCG crescem como massas pélvicas, de tamanhos variados, na sua maioria detectados no estágio I13. Podem, no entanto, apresentar disseminação semelhante aos tumores epiteliais, com metástases intra-abdominais ou à distância. (BEZERRA e LORENZATO, 2004, p. 04)

Os tumores da camada granulosa são compostos de células da granulosa isoladamente ou em combinação com outros elementos do estroma, mais frequentemente células da teca e raramente células de Sertoli ou Leydig.

Ainda de acordo com KUMAR, (2010)

Os tumores das células da granulosa geralmente são unilaterais e variam de focos microscópicos a grandes massas sólidas e císticas encapsuladas. Tumores hormonalmente ativos exibem uma coloração amarelada em suas superfícies de corte, devido aos lípidos intracelulares. (...) O componente de células da granulosa destes tumores assume um entre vários padrões histológicos. As células cuboides a poligonais pequenas podem crescer em cordões, lâminas ou faixas intercomunicantes. Ocasionalmente, pequenas estruturas distintas, semelhantes a glândulas, preenchidas com um material acidófilo lembram folículos imaturos (corpos de Call-Exner). Quando essas estruturas são evidentes, o diagnóstico é simples. (KUMAR V., *et al.*, 2010, p. 1058).

Os tumores de granulosa de variante juvenil clinicamente caracterizam-se pelo aparecimento numa faixa etária que vai dos 6 meses aos 20 anos. Ao contrário dos tumores da granulosa encontrados na mulher adulta, têm um curso clínico benigno.

Ao contrário dos sinais clássicos de alerta encontrados no câncer dos adultos, não existe um quadro de sinais e sintomas estabelecidos do câncer nas crianças por diversas razões. Os sinais e sintomas do câncer são mais variáveis e inespecíficos nos pacientes pediátricos do que nos adultos.

Segundo BEZERRA e LORENZATO, (2004)

Os TCG que ocorrem em crianças e adultos jovens apresentam características clínicas distintas, como presença de pseudopuberdade precoce, elevados níveis séricos de estradiol e progesterona e aumento do volume abdominal como queixa inicial. Nos estadiamentos mais avançados são caracteristicamente agressivos, com curtos períodos para recorrência e morte. O tempo médio para recorrência dos TCG na forma adulta, ao contrário, é longo, variando de 4 a 6 anos (BEZERRA e LORENZATO, 2004, p. 04).

Os principais fatores prognósticos relatados são o estadiamento da lesão, a presença ou ausência de ruptura da cápsula tumoral e o grau de diferenciação da neoplasia. O estadiamento continua sendo o principal fator prognóstico nos tumores de células granulosas ovarianas. Outros fatores prognósticos anatomopatológicos citados são o índice mitótico e a presença de embolização vascular por células neoplásicas.

Os tumores de células granulosas são tratados fundamentalmente com cirurgia, que pode ser seguida de tratamento adjuvante nos casos de doença extra-ovariana. Nos tumores em estadiamento avançado (III e IV) a cirurgia citorrredutora está indicada, de forma semelhante à abordagem empregada para as neoplasias epiteliais, com impacto negativo na sobrevida quando existe tumor residual macroscópico pós-operatório⁸. Nesses casos em geral utiliza-se tratamento adjuvante, embora não haja consenso quanto à forma de abordagem. Não existe consenso, no entanto, para as indicações de radio ou quimioterapia.

Consoante com BEZERRA e LORENZATO, (2004)

A radioterapia é sugerida em alguns estudos, mas parece não ter nenhum benefício nos estadiamentos avançados ou nas recidivas, ao passo que não existem estudos prospectivos que determinem a eficácia da quimioterapia em virtude da raridade da neoplasia e do seu curso clínico prolongado. A utilização de bleomicina, etoposida e cisplatina vem sendo avaliada como terapia de primeira linha para estas pacientes (BEZERRA e LORENZATO, 2004, p. 05).

3. RELATO DO CASO

A paciente M. F. W., lactente, um ano e sete meses, foi encaminhada à oncopediatria com a queixa principal de aumento de volume abdominal. Ela já havia sido consultada por um pediatra e, na sequência, uma ginecologista, os quais solicitaram uma ecografia de abdome. Nessa ecografia o útero estava em proporções normais e sem alterações e não foi possível quantificar o anexo

esquerdo por dificuldades de viabilização; entretanto, no anexo direito, estava presente uma massa de ecogenicidade mista, medindo 11,4x7,4x10,7 cm.

Na paciente em questão, além de aumento progressivo do volume abdominal durante dois meses, havia queixas de episódio de sangramento vaginal vivo, em grande quantidade, com regressão progressiva espontânea em dois dias. Após 20 dias do primeiro episódio, houve novo episódio de sangramento vaginal vivo, mas, desta vez, em pequena quantidade e com duração de apenas um dia – regressão novamente espontânea. A diurese estava presente e normal e não havia queixas de queda do estado geral da paciente. Ao exame físico, paciente apresentava ginecomastia, abdome extensamente globoso, flácido, indolor à palpação e presença de massa palpável em mesogástrio direito. Além disso, apresentava secreção vaginal esbranquiçada, em pequena quantidade.

Além da ecografia de abdome prévia à consulta na oncopediatria, a paciente foi submetida à nova ecografia abdominal, agora no centro de referência de tratamento oncológico, além de tomografia de abdome superior e pelve, com contraste. Para complementar a investigação diagnóstica, foi solicitado hemograma, exames laboratoriais para esclarecimento de função hepática e função renal, dosagem sérica de sódio e potássio, dosagem sérica de hormônio luteinizante (LH), dosagem sérica de hormônio folículo estimulante (FSH), tempo de atividade de protrombina (TAP), tempo de tromboplastina parcial ativado (KPTT), dosagem sérica de beta-HCG – gonadotrofina coriônica, dosagem sérica de alfa-fetoproteína, dosagem sérica de antígeno carcinoembriogênico (CEA), dosagem sérica de lactato desidrogenase (LDH), dosagem sérica de CA-125, dosagem sérica de dehidroepiandrosterona (DHEA) e dosagem sérica de estradiol e progesterona. A paciente foi mantida em internamento no hospital a partir da consulta médica.

À avaliação laboratorial, as alterações detectadas foram o nível sérico de estradiol 2.019 pg/ml, o nível sérico de lactato desidrogenase (LDH) 7,9 ug/dl, o nível sérico de gonadotrofina coriônica (beta-HCG) 0,6 mUI/ml e o nível sérico de CA-125 329,4 U/m. Na nova ecografia foi encontrada massa sólida cística, de contornos lobulados, com doppler e índice de resistência de 0,6 (IR), originando-se na pelve e estendendo-se ao abdome superior, medindo 17,9x9,5x14 cm, com volume de 1.239 cm³; concluindo um quadro ecográfico compatível com massa sólido-cística intra-abdominal, de natureza a esclarecer. A partir da tomografia de abdome superior e pelve, com contraste, foi possível concluir um quadro tomográfico do abdome superior e pelve compatível com lesão expansiva intra-abdominal, com aparente origem na pelve à direita, e ascite de moderado volume.

A partir dos exames laboratoriais e de imagem obtidos, com a confirmação diagnóstica de tumor de ovário, a conduta escolhida para a paciente foi agendamento de ooforectomia esquerda, a

qual foi realizada no próprio centro de referência de oncologia, nove dias após a realização dos exames de imagem.

Após a realização da ooforectomia esquerda, a paciente permaneceu internada por oito dias, apresentando uma evolução pós-cirúrgica positiva, sem complicações. As dosagens hormonais após uma semana do procedimento cirúrgico foram: estradiol < 5 pg/ml e redução do CA-125 para 153,9 U/ml. Não foi necessário procedimento quimioterápico, a excisão cirúrgica foi suficiente para a resolução do quadro clínico.

Treze dias após a realização da ooforectomia total, a análise anatomopatológica da peça confirmou um tumor de células da granulosa juvenil, medindo 18x15x9 cm, com margens livres.

4. DISCUSSÃO

Clinicamente as lesões malignas e benignas são indistinguíveis, podem ser assintomáticas e por isso diagnosticadas, apenas em exames de rotina. Quando sintomáticas, a dor abdominal é a queixa principal, no entanto também pode surgir distensão abdominal, náuseas, vômitos e urgência miccional, decorrentes da compressão exercida pelo tumor; outro sintoma que pode estar presente, este devido à invasão que o câncer promove, é o sangramento vaginal. Em recém-nascidos e lactentes pode ocorrer irritabilidade, recusa alimentar e distensão abdominal. No exame físico, a palpação de uma massa pélvica é o achado mais comum.

O sintoma mais comum dos tumores ovarianos de estroma é a hemorragia vaginal anormal. Isso acontece porque muitos desses tumores produzem hormônios femininos. Esses hormônios podem provocar sangramento vaginal (como menstruação) após a menopausa. Em jovens, esses tumores podem provocar períodos menstruais e o desenvolvimento da mama antes da puberdade. Outro sintoma dos tumores estromais pode ser dor abdominal súbita, que ocorre quando o tumor começa a sangrar.

De acordo com KUMAR. (2010)

Os tumores de células da granulosa têm importância clínica por dois motivos: (1) seu potencial para elaborar grandes quantidades de estrógenos; e (2) o pequeno, mas evidente risco de malignidade nas formas celulares da granulosa. Tumores funcionalmente ativos em meninas novas podem produzir desenvolvimento sexual precoce em meninas pré-pubescentes. (KUMAR, *et al.*, 2010, p. 1058).

Todos os tumores de células da granulosa são potencialmente malignos. É difícil prever seu comportamento biológico a partir da histologia. As estimativas de malignidade (recorrência,

extensão) variam de 5% a 25% (KUMAR V., *et al.* 2010, p. 1058). Em geral, os tumores malignos seguem um curso indolente, no qual as recorrências locais podem ser passíveis de terapia cirúrgica. Recorrências na pele e no abdome podem aparecer 10 a 20 anos após a remoção do tumor original. A taxa de sobrevivência em 10 anos corresponde a aproximadamente 85% (KUMAR V., *et al.* 2010, p. 1058).

A patologia ovárica é rara em idade pediátrica. Deve, no entanto, ser um diagnóstico a considerar em criança ou adolescente com dor abdominal, massa pélvica ou irregularidade menstrual. Os sintomas não são geralmente esclarecedores na distinção entre massas benignas e malignas e por isso a cirurgia tem um papel importante, não só no diagnóstico, mas também no estadiamento e tratamento.

Os bebês e crianças muito pequenas não são capazes de expressar ou localizar seus sintomas tão claramente como os adultos e os testes para diagnóstico podem não apresentar a utilidade ou exatidão dos exames que podem ser aplicados nos adultos. Consequentemente, os sinais do câncer nas crianças muitas vezes são atribuídos a outras causas antes que a neoplasia seja identificada.

Os sintomas e achados físicos são importantes na identificação das doenças malignas e de tumores benignos que colocam em risco a vida de crianças e adolescentes. Além das manifestações clássicas, qualquer sinal ou sintoma persistente ou inexplicado, deve ser avaliado como sendo potencialmente derivado de uma condição neoplásica ou pré-neoplásica.

O diagnóstico começa com o exame físico e estudos por imagens, incluindo radiografias simples do tórax e ultrassonografia do abdome. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética nuclear podem delinear com maiores detalhes o tumor primário. A avaliação diagnóstica de tumores gonadais não originados em células embrionárias, como os tumores de células granulosa, geralmente focaliza na queixa principal de efeito inapropriado dos esteroides sexuais e inclui mensurações hormonais, que refletem a produção de esteroides sexuais independentes da gonadotrofina. As imagens apropriadas também são feitas para afastar a presença de um tumor gonadal funcionante.

Segundo KUMAR, (2010)

Níveis tissulares e séricos elevados de inibina, um produto das células da granulosa, estão associados aos tumores de células da granulosa. Este marcador biológico pode ser útil para identificar tumores da granulosa e outros tumores do estroma do cordão sexual para monitorar pacientes que estejam sendo tratadas para estas neoplasias. KUMAR *et al.*, 2010, p. 1058).

A ultrassonografia é método naturalmente associado aos marcadores tumorais, tanto nas tentativas de rastreamento como para o diagnóstico diferencial dos tumores ovarianos. Na presença

de aumento do volume ovariano, as características ultrassonográficas podem ser associadas ao risco de malignidade.

A possibilidade de uso da técnica Doppler permite a mensuração da velocidade sistólica e diastólica do fluxo sanguíneo, fornecendo uma medida indireta da resistência vascular. Os neovasos das neoplasias têm uma parede muscular fina e, por isso, uma baixa resistência. No entanto não é possível fazer um diagnóstico definitivo da natureza da lesão com esta técnica.

Diversas categorias de marcadores tumorais têm sido investigadas para o diagnóstico precoce dos tumores ovarianos, entre as quais merecem destaque: as sialomucinas epiteliais; proteases com seus inibidores complementares e produtos de clivagem; citocinas, receptores e reagentes de fase aguda; hormônios, fatores promotores e inibidores de crescimento; citoqueratinas; lípidos e lipoproteínas; proteínas oncofetais; autoanticorpos; e mais recentemente os perfis proteômicos. (REIS, 2005).

O marcador ideal deve ser produzido por todos os tumores da mesma linhagem e seus níveis devem ser mensuráveis mesmo na presença de pequena quantidade de células. Os níveis séricos devem refletir com precisão a evolução clínica e a regressão da doença, sendo a sua normalização associada à cura. Deve ser sensível e específico, apresentar níveis proporcionais ao tamanho tumoral, ter utilidade no estabelecimento do prognóstico, antecipar a ocorrência de recorrências e permitir a seleção de tratamento. Nenhum dos marcadores estudados até o momento apresenta todas estas características.

A atitude a tomar depende do tipo de lesão e da idade da criança. Em recém-nascidos, vários estudos indicam que lesões quísticas com menos de cinco centímetros regredem espontaneamente até ao fim do primeiro ano de vida, sendo que, nestas situações, a vigilância clínica e ecográfica é preferida. Caso se tornem sintomáticas, persistentes ou se há incertezas quanto à sua natureza devem ser retiradas. Na adolescente o tratamento dos quistos simples depende do tamanho, da presença de sintomas e do risco de torção.

De acordo com Goldman, (2014)

Células da granulosa e tumores de Sertoli-Leydig são tumores ovarianos incomuns caracterizados pela localização geral na apresentação e com histórico natural longo, mesmo quando a disseminação metastática é documentada. Em contraste com o câncer de ovário epitelial e tumores de células germinativas, esse grupo de malignidades exibe modesta resposta à quimioterapia citotóxica, que é geralmente empregada apenas quando a progressão da doença foi documentada. (GOLDMAN, L, *et al.*, 2014, p. 1515).

A excisão cirúrgica completa do tumor geralmente está indicada. Quando a excisão completa não pode ser realizada, a quimioterapia pré-operatória está indicada, com cirurgia em um segundo

tempo. Para os teratomas e os tumores malignos completamente ressecados, a cirurgia isolada é o tratamento.

A cirurgia geralmente é curativa. Não existe terapia para a doença não ressecável. A ressecção cirúrgica primária está indicada para tumores considerados ressecáveis.

Os fatores de prognóstico, definidos pela correlação com a sobrevida, em geral refletem a extensão da doença (estádio), a biologia intrínseca do tumor (tipo e grau histológico) e a capacidade de a paciente tolerar o tratamento para a doença. Assim como estes fatores pré-tratamento, outros que podem ter impacto na sobrevida incluem o tipo de tratamento recebido e o efeito da terapêutica sobre o tumor ou sobre a paciente.

O índice geral de cura para crianças com tumor de células embrionárias é superior a 80%. A idade é o fator preditivo mais significativo para a sobrevivência nesses casos, crianças com mais de 12 anos de idade apresentam um risco 4 vezes maior de morte.

Apesar da baixa prevalência desse tumor em crianças, deve-se atentar para sintomas decorrentes da produção hormonal desses tumores. O encaminhamento precoce aos centros de referência para diagnóstico e tratamento do câncer infanto-juvenil, proporciona o diagnóstico precoce e o aumento na chance de cura, em que o tratamento cirúrgico é a terapia de escolha para sucesso nos estádios iniciais.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo apresentou um caso clínico de tumor de células da camada granulosa do ovário em paciente pediátrico, aliado a referências bibliográficas sobre essa patologia.

Cumpriu-se o objetivo de esclarecer a evolução do quadro clínico dessa patologia em crianças e salientar a relevância do diagnóstico precoce, assim como o encaminhamento a um centro de referência com capacidade de realizar o tratamento adequado.

A compreensão do comportamento do tumor de células granulosas de ovário em pacientes pediátricos permite que profissionais médicos estejam mais atentos para um possível diagnóstico. A principal importância desse artigo reside no fato dessa patologia ser incomum em pacientes pediátricos e, por esse motivo, haver poucos casos descritos na literatura médica.

REFERÊNCIAS

- BEZERRA, A. L. R.; LORENZATO, F. R. B. *Tumores das células da granulosa dos ovários: estudo de 24 casos*. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Volume 26, número 8, pp.605-610, 2004. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000800003&lng=pt&nrm=iso
- BORGES, M. F., et al. *Pseudopuberdade Precoce Causada Por Tumor de Células da Granulosa Juvenil*. Arq. Bras. Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, Volume 46, Número 2, pp.197-202. Abril de 2002. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302002000200014&lng=pt&nrm=iso
- CARVALHO, M., et al. *Patologia ovárica num centro oncológico pediátrico*. Revista Nascer e Crescer, Porto. Volume 20, número 2, pp. 69-72, Junho de 2011. Disponível em http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-07542011000200002&lng=pt&nrm=iso
- DEVITA JUNIOR, V. T.; LAWRENCE, T. S.; ROSENBERG, S. A. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9ª Edição. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. 2800 p.
- GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. *Cecil Medicina*. 24ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 2974 p.
- KLIEGMAN, R. M.; BEHRMAN, R. E.; JENSON, H. B.; STANTON, B. F. *Nelson - Tratado de Pediatria*. 18ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 3568 p.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. *Robbins & Cotran – PATOLOGIA: Bases Patológicas das Doenças*. 8ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458 p.
- REIS, F. J. C. 2005. *Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário: Papel dos Marcadores tumorais*. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. [Online] Volume 27, número 4, pp. 222-227, Abril de 2005. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032005000400010&lng=en&nrm=iso