

Eva Gudumac, Ana Mișina, Diana Madan
FORMAȚIUNILE OVARIENE EPITELIALE LA COPII ȘI ADOLESCENTE
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

EPITHELIAL OVARIAN TUMORS IN CHILDS AND ADOLESCENTS

Key words: epithelial ovarian tumors, serous cystadenoma, mucinous cystadenoma, adolescents

Background: Epithelial ovarian tumors (EOT) account less than 20% of pediatric ovarian masses. The histological subtypes of EOT in children include only serous and mucinous tumors.

The aim of study was to evaluate pediatric patients (≤ 18 y) diagnosed with EOTs over a period of fifteen years with regard to their general characteristics and treatment methods.

Materials and Methods: A total of thirty four patients histological diagnosed with EOT were evaluated.

Results: The mean age of patients was 15.82 ± 0.3 years, ranging between 9 and 18 years. The most common presenting complaint was abdominal pain in 31/34 (91.2%) pts. Diagnoses of EOTs were based on the USG, CT scan and MRI. The findings on EOTs were as follows: lesions located at the right ovary ($n=16$), left ovary ($n=16$), and bilaterally ($n=2$). The mean diameter of EOTs at diagnosis was: max. – 11.99 ± 1.23 cm (95% CI: 9.48-14.50) and min. – 10.29 ± 1.06 cm (95% CI: 8.13-12.45). In 22 patients (64.7%) a laparotomy and in 12 (35.3%) a laparoscopy were performed. Surgery included cystectomy ($n=25$, 69.4%), in 8 (22.2%) cases were performed salpingo-oophorectomy, oophorectomy ($n=2$, 5.6%) and subtotal hysterectomy with bilateral adnexectomy ($n=1$, 2.8%). Two appendectomies were performed. The histopathological report revealed: serous cyst ($n=18$), mucinous cyst ($n=15$) and papillary projections were observed in 3 cases. There were no operative or postoperative complications.

Conclusion: The ovary-sparing surgery of EOTs is the method of choice to preserve ovarian function and future fertility.

РЕЗЮМЕ

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Ключевые слова: Эпителиальные опухоли яичника, серозная цистаденома, муцинозная цистаденома, подростки.

Введение: Эпителиальные опухоли яичника (ЭОЯ) встречаются менее чем в 20% случаев, из общего количества опухолей педиатрического возраста. Гистологические подгруппы ЭОЯ у детей включают только серозные и муцинозные опухоли.

Цель исследования обследование педиатрических пациентов (≤ 18 лет) диагностированных с ЭОЯ в промежутке пятнадцати лет относительно их общей характеристики и методов лечения.

Материалы и методы: Были обследованы 34 пациентки с гистологически подтвержденным диагнозом ЭОЯ.

Результаты: Средний возраст пациенток составил 15.82 ± 0.3 года и варьировал от 9 до 18 лет. Наиболее частой жалобой являлись абдоминальные боли 31/34 (91.2%) пациентка. Диагноз ЭОЯ был основан на данных УСГ, КТ и МЯР. Полученные данные ЭОЯ были следующими: опухоль, расположенная в правом яичнике ($n=16$), левом яичнике ($n=16$) и двухсторонние опухоли ($n=2$). Средний диаметр ЭОЯ был: макс 11.99 ± 1.23 см (95% CI: 9.48-14.50) и мин. – 10.29 ± 1.06 см (95% CI: 8.13-12.45). У 22 (64.7%) пациенток была выполнена лапаротомия и у 12 (35.3%) - лапароскопия. Хирургическое вмешательство включало кистэктомию ($n=25$, 69.4%), аднексэктомию - 8 (22.2%) случаев, оварэктомию ($n=2$, 5.6%) и надвлагалищную ампутацию матки с придатками ($n=1$, 2.8%). Были выполнены две апендэктомии. Гистологическое исследование выявило: серозные кисты ($n=18$), муцинозные кисты ($n=15$) и в 3-х случаях наблюдались папиллярные разрастания. Ни в одном случае не наблюдались интра-и постоперационные осложнения.

Заключение: Щадящие операции на яичниках при ЭОЯ являются методом выбора в плане сохранения функции яичника и будущей фертильности.

Introducere. Tumorile ovariene epiteliale (TOE) se întâlnesc rar la copii și adolescente reprezentând de la 15% la 20% din toate neoplasmеle ovariene pedia-

trice, cărora le revine 1% din toate cazurile de cancer la pacientele de vârstă pедиатриică [21, 25, 8].

Mai puțin de 20% din tumorile ovariene sunt deri-

vate din epiteliul de suprafață al ovarului și astfel de tumori sunt extrem de rare înainte de menarhă [17, 26]. Incidența acestora crește o dată cu vârsta. Neoplazmele epiteliale apar mai ales în perioada de după menarhă: marea majoritate a cazurilor (65%) implică adolescentele cu vârsta de peste 17 ani [18, 20] și spre deosebire de adulți, reprezintă majoritatea tumorilor ovariene. Deși există numeroase clase de neoplazme epiteliale ovariene la adulți, subtipurile histologice ale TOE la copii includ doar tumori seroase și mucinoase [11]. Chistadenomul seros benign este cel mai des subtip [17, 26].

Raritatea chistadenomului ovarian la copii înregistrează puține date referitoare la conduita și managementul acestor leziuni. **Scopul** acestui studiu este de a evidenția modul de prezentare și de a evalua metodele de diagnostic și tratament, precum și riscul de recidivă al acestor tumori benigne, de asemenea de a prezenta raționalitatea efectuării operațiilor organomenajante în caz de tumori epiteliale la această grupă de vârstă în vederea păstrării funcției menstruale și fertile.

Materiale și metode. S-a efectuat analiza prospectivă și retrospectivă a formațiunilor ovariene la copii și adolescente cu vârsta cuprinsă între 9 și 18 ani, internate în Institutul Mamei și Copilului, secția ginecologie chirurgicală, pe parcursul anilor 2000-2015. Investigațiile preoperatorii au inclus ultrasonografia, tomografia computerizată (TC), rezonanța magnetică nucleară (RMN). Abordul chirurgical a fost prin laparotomie sau laparoscopie.



a) proiecție axială



b) proiecție sagitală

Fig.1 Formațiune chistică a ovarului stîng 5x7 cm (*). Tomografie computerizată

Laparotomia a fost abordul cel mai des utilizat - în 22 cazuri (64.7%), iar în 12 cazuri (35.3%) s-a efectuat laparoscopia.

Chirurgia organomenajantă (chirurgia cu păstrarea țesutului ovarian) a constituit 69.4%, fiind efectuată

drept indicații pentru tratament chirurgical au servit rezultatele investigațiilor obiective și radiologice. Ultrasonografia s-a efectuat cu ajutorul aparatului Esaote MyLab 15 și SonoScape 800 - China, transductor - 3 MHz. Tomografia computerizată a fost realizată cu aparatul Siemens Somatom Sensation 64 slice și rezonanța magnetică nucleară cu Siemens Magnetom Avante 1,5 Tesla. În total, au fost incluse în studiu 34 de paciente ce au fost diagnosticate la examenul histopatologic cu formațiuni epiteliale. Prelucrarea statistică a valorilor cantitative s-a efectuat prin metoda analizei variaționale. Pentru aprecierea veridicității diferenței valorilor s-a fost utilizat Fisher's exact test. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic utilizând programa GraphPad-Prism5 și au fost considerate veridice pentru $p < 0.05$.

Rezultate. Vârsta medie a pacientelor a constituit 15.82 ± 0.3 ani, și a variat de la 9 până la 18 ani. În 23 de cazuri din 34 (67,6%), pacientele au avut vârsta de la 16 la 18 ani. Principalul simptom a fost durerea în regiunea abdominală inferioară, fiind înregistrată la 31/34 (91.2%) de paciente. În 18 (53.3%) cazuri durerea s-a asociat cu o masă palpabilă. Trei paciente au fost spitalizate în mod urgent cu dureri acute însoțite de grețuri și vome, fiind depistate cu torsione de ovar. Tumorile epiteliale ovariene erau localizate într-un număr identic de cazuri atât pe partea stângă ($n=16$), cât și pe partea dreaptă ($n=16$), localizare bilaterală s-a depistat în 2 cazuri (5,8%). Conform datelor ultrasonografice (radiologice) dimensiunile maxime ale tumorilor au fost de 11.99 ± 1.23 cm (95% CI: 9.48-14.50), cele minime - 10.29 ± 1.06 cm (95% CI: 8.13-12.45) (Fig.1-2).

în 25 de cazuri (Fig. 2-4). În cele două cazuri de localizări bilaterale ale tumorilor epiteliale sincron a fost efectuată chistectomia într-o singură etapă.

În 11 cazuri (30.6%) s-a recurs la chirurgia radicală, inclusiv salpingo-ovarectomie - 8 cazuri (22.2%),



Fig.2: Formațiune chistică ovariană. Aspect intraoperator.

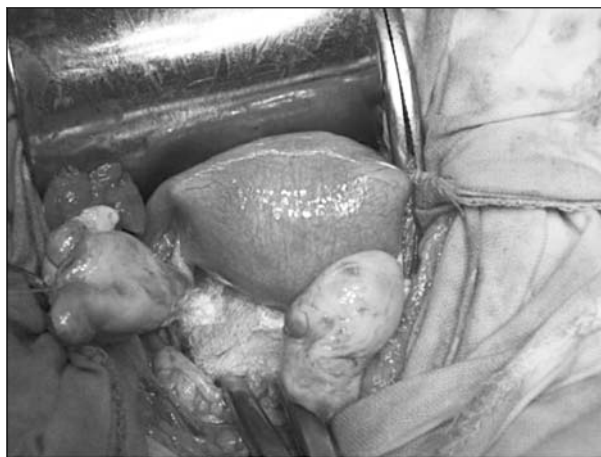


Fig.3 Restabilirea țesutului ovarian restant după enuclearea chistului ovarian. Aspect intraoperator.



Fig.4 Macropreparat: chist ovarian enucleat.

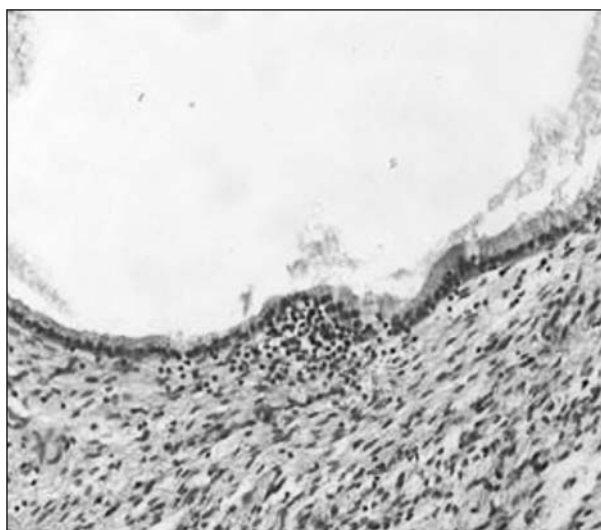


Fig.5 Chistadenom seros benign tapetat cu epiteliu prismatic × 150. Colorație H&E.

ovarectomie - 2 cazuri (5.6%) și histerectomie subtotală cu anexele bilateral într-un caz (2.8%). În doua cazuri s-a efectuat apendicectomie.

Rezultatele histologice au relevat chistadenom seros (n=18) (**Fig.5**), chistadenom mucinos (n=15) și papilar (n=3). Perioada postoperatorie a decurs fără complicații, pacientele au fost externate la a 4-5 – a zi după intervenția chirurgicală. Supravegherea la distanță de la 1 până la 12 luni postoperator nu a depistat recidive (*zero*).

Discuții. Tumorile ovariene derivate din suprafața epitelului ovarian se întâlnesc rar la copii și adolescente, reprezentând 15% - 20% din toate neoplazmele ovariene pediatrice [8]. Cea mai mare parte a tumorilor epiteliale ovariene pediatrice au fost raportate în literatură științifică sub formă de cazuri clinice. Incidența acestora crește o dată cu vârsta. Neoplazmele apar mai ales în perioada de după apariția menarhei: marea majoritate a cazurilor (65%) implică adolescente cu vârsta peste 17 ani [18, 20]. În studiul nostru, tumorile ovariene

epiteliale aveau o rată de 16.9%, iar 67.6% dintre paciente au avut vârsta de la 16 la 18 ani. [21, 25, 8].

Incidența mai mare a TOE la sfârșitul anilor de adolescență se explică prin faptul că în această perioadă se întâlnesc mai multe episoade de ovulație [20, 28, 17, 23 19]. TOE pot fi stimulate de hormonii sau provin, deseori, din epitelul perturbat și restabilit al suprafeței ovariene (cu risc mai mare ulterior de mutații spontane) în timpul proceselor de ovulație, care sunt mai numeroase în această grupă de vârstă [23, 5].

În 1992, Lack și colab. au publicat o revizuire comprehensivă a literaturii de specialitate asupra neoplazmelor ovariene la copii și adolescente ce datează din 1904. Această revizuire a arătat că procentul raportat al tumorilor epiteliale dintre toate tumorile ovariene a fost relativ similar în multe studii publicate [11]. De exemplu, în 1984, Lack și Goldstein [11] au publicat o analiza retrospectivă a 148 de paciente tratate pentru tumori ovariene primare de la Spitalul pentru copii din Boston între anii 1928 și 1982; 13,5% dintre aceste

paciente au avut tumori epiteliale. Anterior, în 1977, Breen și Maxson au studiat literatura de specialitate și au constatat că 17% din aceste tumori au fost neoplasme epiteliale [4]. În mod similar, în 1972, Norris și Jensen [18] au raportat, după studiul a 353 de cazuri de neoplasme ovariene pediatrice, că 19% din aceste tumori erau epiteliale. Potrivit rezultatelor lor, cu toate că tumorile epiteliale au reprezentat 19% (67 din 353 cazuri) din toate cazurile, nici unul nu a fost găsit la pacientele cu vârsta mai mică de 9 ani și ele au fost diagnosticate doar la 4 paciente cu vârsta sub 14 ani, în timp ce 65% din toate tumorile epiteliale au fost depistate la pacientele cu vârsta de 18 sau 19 ani [18, 8].

Norris și Jensen [18] au stabilit că 59 din 67 de tumori epiteliale observate sunt chistadenoame benigne [11, 1]. Mai mult decât atât, acest lucru a fost stabilit și în alte studii, care au indicat faptul că tumorile ovariene epiteliale la copii sunt mai frecvent seroase decât mucinoase [17]. Fapt demonstrat și în studiul nostru.

Neoplasmele epiteliale la adulți reprezintă majoritatea tumorilor ovariene [2]. Deși există numeroase clase de cancer ovarian epitelial la adulți, subtipurile histologice ale tumorilor ovariene epiteliale la copii includ doar tumorile seroase și mucinoase. Fiecare dintre aceste tipuri de tumori pot fi caracterizate în continuare ca benigne, maligne sau de potențial malign scăzut [11].

TOE borderline (la limita malignizării) prezintă caracteristici citologice tipice de tumori ovariene maligne (atipii nucleare, indicele mitotic ridicat, hiperplazia epitelului), cu excepția invaziei stromale, și ele sunt frecvent caracterizate prin implanturi peritoneale la diagnostic [13]. Studiile anterioare au raportat faptul că incidența acestor tumori este de 3 ori mai mare la grupa de vârstă pediatrică decât la adulți. [7, 6].

Aceste tumori pot prezenta atât dureri abdominale acute sau cronice cât și distensie abdominală: tumorile epiteliale sunt diagnosticate în timpul intervenției chirurgicale de urgență, în cele mai dese cazuri, în legătură cu torsionarea de ovar [23].

Examinarea ultrasonografică a pacientelor de vârstă pediatrică cu acuze de dureri în regiunea abdominală inferioară rămâne metoda de elecție. La pacientele cu vârsta pre- sau pubertară, diagnosticul diferențial cu chisturi funcționale necesită ceva timp. Un chist funcțional este un chist unicameral cu conținut anecogen, cu pereți subțiri. Aceste chisturi funcționale sunt supravegheate atât clinic cât și la examenul ultrasonografic timp de 3 luni. Persistența, creșterea sau transformarea chistului duce la o intervenție chirurgicală. Un chist cu pereți subțiri și cu un nivel de estradiol scăzut este o indicație pentru chistectomie [15].

Tumorile maligne pot fi suspectate de cele mai multe ori la examinarea primară, după examenul ultrasonografic sau chiar în timpul intervenției chirurgicale. Tumorile maligne cu componente doar chistice și fără leziuni suspecte în timpul operației chirurgicale par a fi excepționale [22]. Acesta este motivul pentru

care se recomandă o intervenție chirurgicală conservatoare. În cazul tumorilor solide, mixte sau în prezența proeminențelor papiliforme intra- sau extrachistice, trebuie suspectată preoperator o tumoră malignă. În acest caz, este indicat de efectuat markerii tumorali și rezonanța magnetică nucleară [15].

Chirurgia este piatra de temelie a tratamentului pentru tumorile benigne și a celor la limita malignizării. Mai mult decât atât, ținând cont de raritatea neoplasmelor maligne, în absența unor suspiciuni la investigațiile preoperatorii și evaluarea intraoperatorie, obiectivele chirurgului ar trebui să fie conservarea a cât mai mult posibil din țesutul ovarian normal și prevenirea aderențelor, mai ales atunci când o tumoră este depistată bilateral [27]. În general, la copii și adolescente este necesară o abordare chirurgicală mai conservatoare pentru a păstra potențialul lor fertil pe viitor [27].

Apendicectomia ar trebui să fie efectuată în cazul chistadenomului mucinos, din cauza posibilei prezențe a unei leziuni apendiculare sincrone, fapt ce nu se ia în considerare deseori. Două tipuri de intervenții chirurgicale cu conservarea fertilității pot fi oferite: chistectomia sau ovariectomie. În baza datelor literaturii de specialitate, rata de recurență este mai mare după chistectomie (între 12% și 58%) decât după ovariectomie [16].

Lim-Tan și colab. [12] au sugerat că această rată înaltă de recurență ar putea fi legată de rezecția incompletă a tumorii inițiale. Acest lucru a fost observat în special în cazurile repetate de chistectomie la pacientele cu recidive pe același ovar. Acești autori [12] au recomandat o analiză histologică amplă a marginilor pentru a se asigura o rezecție completă. Cu toate acestea, o astfel de interpretare patologică a marginii secțiunii în cazul chistectomiei este foarte dificil, mai ales atunci când tumora este fragmentată în timpul procedurii chirurgicale, ceea ce se întâmplă mai frecvent în timpul chistectomiei laparoscopice. Unii autori [19] nu au reușit să redea exact rezultatele observate în studiul efectuat de către Papadimitriou și colab. [19]. În acest studiu, chiar dacă toate cele 18 paciente tratate conservator, au avut excizie completă confirmată la examenul microscopic, 7 dintre ele au avut recurență [19]. Din punct de vedere practic, analiza marginilor chirurgicale după chistectomie nu modifică abordarea terapeutică a pacientelor și, prin urmare, nu se realizează. Tipul exact de procedură chirurgicală nu pare să aibă un impact de supraviețuire pe termen lung, cu toate că pacientele care au avut chistectomie părea să aibă un timp de reapariție mai scurt, comparativ cu cele care au avut ovariectomie [19].

Nu a fost publicat nici un caz de recurență a chistadenomului ovarian seros la copii [3]. Barton S. și colab. au prezentat un caz la o fetiță de 8 ani, cu recurențe multiple a chistadenoamelor ovariene bilaterale, care au necesitat două intervenții chirurgicale în termen de 1 an. Acest caz sugerează dificultatea deciziilor în ceea ce privește o intervenție chirurgicală pentru tumorile ovariene benigne la fete [3].

Studiile efectuate recomandă supraveghere la distanță a tuturor pacientelor care au avut operație pentru păstrarea funcției fertile [14, 29]. Pacientele cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale cu preservarea țesutului ovarian ar trebui să fie monitorizate la examenul ultrasonografic.

Concluzii

Rezultatele studiilor relevă o frecvență relativ mare a tumorilor ovariene epiteliale, printre toate tumorile ovariene într-o populație pur adolescentă cu vârsta peste 17 ani. Managementul intraoperator al formațiunilor ovariene la copii și adolescente deseori poate fi o provocare și trebuie efectuate toate măsurile pentru a păstra cât mai mult țesut ovarian normal. Este necesar de a inspecta ovarul controlateral, având în vedere frecvența crescută a tumorilor epiteliale bilaterale. Chirurgia cu păstrarea fertilității ori de câte ori este posibil rămâne standardul de aur.

Bibliografie

1. **Abell M, Holtz F:** Ovarian neoplasms in childhood and adolescence. I. Tumors of non-germ cell origin. *Am J Obstet Gynecol* 1965, 93:850,.
2. **Abu-Rustum NR, Chi DS, Curtin JP:** Epithelial ovarian cancer. *Curr Prob Surg* 1999, 36:5-53,.
3. **Barton S.E., Kurek K.C., Laufer M.R,** Recurrent Bilateral Serous Cystadenomas in a Premenarchal Girl: A Case Report and Literature Review *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010 23:e27-29.
4. **Breen JL, Maxson WS:** Ovarian tumors in children and adolescents. *Clin Obstet Gynecol* 1977, 20:607-623,.
5. **Cevik M, Guldur ME:** An extra-large ovarian mucinous cystadenoma in a premenarchal girl and a review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26:22
6. **Fotiou S:** Ovarian malignancies in adolescence. *Ann N Y Acad Sci* 1997, 816:338-346,
7. **Deprest J, Moerman P, Corneillie P, et al:** Ovarian borderline mucinous tumor in a premenarchal girl: Review on ovarian epithelial cancer in young girls. *Gynecol Oncol* 1992, 45:219-224,.
8. **Grapsa D., Kairi-Vassilatou E., Kleantis C., Dastamani C.,** Epithelial Ovarian Tumors in Adolescents: A Retrospective Pathologic Study and a Critical Review of the Literature *Pediatr Adolesc Gynecol* 24 2011, 386-388.
9. **Hazard FK, Longacre TA:** Ovarian surface epithelial neoplasms in the pediatric population: incidence, histologic subtype, and natural history. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:548.
10. **Lack E, Goldstein D:** Primary ovarian tumors in childhood and adolescence, in Leventhal J (ed): *Current Problems in Obstetrics and Gynecology*. Chicago, IL, Year Book, 1984, pp 1-90.
11. **Lack EE, Young RH, Scully RE:** Pathology of ovarian neoplasms in childhood and adolescence. *Pathology Annual* 1992, 27:281-356,.
12. **Lim-Tan SK, Cajigas HE, Scully RE.** Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol* 1988; 72:775-81.

13. **Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, et al:** Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome based study of 276 patients with long term (O or 5 years) follow up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:707.

14. **Marcickiewicz J, Brannstrom M.** Fertility preserving surgical treatment of borderline ovarian tumour: long-term consequence for fertility and recurrence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85: 1496-500.

15. **Massicot R., Rousseau V., Darwish A., Sauvat F.,** Serous and seromucinous infantile ovarian cystadenomas— A study of 42 cases *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 142 (2009) 64–67.

16. **Morice P, Camatte S, Wicart-Poque F, et al.** Results of conservative management of epithelial malignant and borderline ovarian tumours. *Hum Reprod Update* 2003;9:185-92.

17. **Morowitz M, Huff D, von Allmen D:** Epithelial ovarian tumors in children: a retrospective analysis. *J Pediatr Surg* 2003; 38:331

18. **Norris HJ, Jensen RD:** Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. *Cancer* 1972; 30:713.

19. **Papadimitriou DS, Martin-Hirsch P, Kitchener HC, et al.** Recurrent borderline ovarian tumours after conservative management in women wishing to retain their fertility. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20:94-7.

20. **Pfeifer SM, Gosman GG:** Evaluation of adnexial masses in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46:573

21. **Scully RE, Young RH, Clement PB:** Atlas of tumor pathology, Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1996, pp 51-168.

22. **Shankar KR, Wakhlu A, Kokai GK, et al.** Ovarian adenocarcinoma in premenarchal girls. *J Pediatr Surg* 2001; 36:511.

23. **Song T, Choi CH, Lee YY, et al:** Pediatric borderline ovarian tumors: a retrospective analysis. *J Pediatr Surg* 2010; 45:1955.

24. **Sri Paran T, Mortell A, Devaney D, et al:** Mucinous cystadenoma of the ovary in perimenarchal girls. *Pediatr Surg Int* 2006; 22:224.

25. **Tavassoeli FA, Devilee P:** World Health Organization Classifications of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, IARC Press, 2003, pp 113

26. **Templeman CL, Fallat ME:** Benign ovarian masses. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14:93

27. **Virgone C., Alaggio R., Dall'Igna P., Buffa P., Tonegatti L.,** Epithelial Tumors of the Ovary in Children and Teenagers: A Prospective Study from the Italian TREP Project *J Pediatr Adolesc Gynecol* xxx (2015) 1e6.

28. **Yazici M, Etensel B, Gursoy H, et al:** Mucinous cystadenoma: a rare abdominal mass in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12:330 9.

29. **Yinon Y, Beiner ME, Gotlieb WH, et al.** Clinical outcome of cystectomy compared with unilateral salpingo-oophorectomy as fertility-sparing treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2007;88:479-84.