

Școala doctorală - în domeniul științe medicale

Cu drept de manuscris

CZU : 618.11+ [616-006.6+618.1-006.6] :618-053.2

Harea Patricia

**DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL
FORMAȚIUNILOR CHISTICE ȘI TUMORALE OVARIENE
LA COPII ȘI ADOLESCENTE**

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2022

Teza a fost elaborată în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului (secția ginecologie chirurgicală), membri ai Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale

Conducător

Mișina Ana, dr. hab. șt. med., conf. cerc.

(321.15 – obstetrică și ginecologie) _____

Conducător prin cotutelă

Gudumac Eva, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Academician AȘM, Om Emerit (321.14 – chirurgie pediatrică) _____

Membrii comisiei de îndrumare:

Tabuica Uliana, dr. șt. med., conf. univ. _____

Petrov Victor, dr. șt. med., conf. cerc. _____

Martânov Serghei, dr. hab. șt. med., (Moscova, Rusia) _____

Susținerea va avea loc la data de 01.06.2022, ora 14:00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 03.03.2022 proces verbal nr.29.

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Rotaru Marin - dr. hab. șt. med., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Membrii:

Mișina Ana - dr. hab. șt. med., conf. cerc., IMSP IMC _____

Gudumac Eva - dr. hab. șt. med., prof. univ., academician, Om Emerit,

USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Cernețchi Olga - dr. hab. șt. med., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Friptu Valentin - dr. hab. șt. med., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Opalco Igor - dr. șt. med., conf. cerc., IMSP IMC _____

Referenți oficiali:

Tabuica Uliana, dr. șt. med., conf. univ. _____

Sofronie Dumitru - dr. hab. șt. med., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Ciongradi Iulia - dr. st. med., prof. univ., șef lucrări chirurgie pediatrică, Universitatea de

Medicină și Farmacie Gr. T. Popa,, Iași, România _____

Autor

Harea Patricia _____

CUPRINS

Abrevieri	2
Repere conceptuale ale cercetării	3
Conținutul tezei	7
1. Aspectele contemporane al diagnosticului și tratamentului chisturilor și tumorilor ovariene la copii și adolescente	7
2. Material de cercetare și metode de investigare	7
3. Particularitățile diagnosticului chisturilor și tumorilor ovariene la copii și adolescente	11
3.1. Caracteristicile imagistice ale formațiunilor ovariene chistice și tumorale la copii și adolescente	11
3.2. Semnificația markerilor oncologici în formațiunile chistice și tumorale ovariene la copii și adolescente	15
3.3. Caracteristicile clinice, de laborator și radiologice în cazul torsiunii anexelor uterine	15
4. Rezultatele precoce și la distanță ale tratamentului chirurgical al formațiunilor ovariene la copii și adolescente	17
4.1. Particularitățile tratamentului chirurgical a chisturilor și tumorilor ovariene la copii și adolescente	17
4.2. Metodologia intervențiilor laparoscopice în formațiunile ovariene chistice și tumorale la pacientele pediatrice	19
4.3. Caracteristicile histopatologice și profilul imunohistochimic a formațiunilor chistice și tumorale ovariene la copii și adolescente	20
4.4. Rezultatele tardive al tratamentului chirurgical a formațiunilor chistice și tumorale ovariene la copii și adolescente	23
Concluzii generale	24
Recomandări practice	24
Bibliografie selectivă	25
Informații privind valorificarea rezultatelor cercetării	27
Adnotare (română, rusă, engleză)	30

LISTA ABREVIERILOR

ACS	abdominal compartment syndrome (sindromul compartimentului abdominal)	IMU	indexul „morfologic” ultrasonografic
AFP	α -fetoproteina	INL	indexul neutrofil-limfocitar
rAFS	revised American Fertility Society classification (Clasificarea Societății Americane de Fertilitate, revăzută)	I/R	ischemie/reperfuzie
BMI	Body Mass Index (IMC- Indexul Masei Corporale)	IRM	imagistica prin rezonanța magnetică
b-hCG	beta human chorionic gonadotropin	Ki-67 (MIB-1)	indexul de proliferare
CA 125	carcinoma antigen 125 sau carbohidrate antigen 125	MRKH	sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser
CA 19-9	carbohydrate antigen 19-9, cancer antigen 19-9	OE(SOE)	ovarectomie(salpingoovarectomie)
CAM	chistadenom ovarian mucinos	OOM	operații ovaromenajante
CAP	chistadenom ovarian papilar	PLAP	fosfataza placentară alcalină
CAS	chistadenomul ovarian seros	ROC	(receiver operating characteristic, eng.) – caracteristica de operare a receptorului
CEA	antigenul carcinoembrionar	SHIA	sindromul hipertenziei intraabdominale
CELA	chistectomie extracorporală laparoscopic asistată	TAU	torsiunea anexelor uterine
CK-7	citokeratina 7	TC	tomografie computerizată
CK-20	citokeratina 20	TIA	tensiune intraabdominală
CLI	chistectomie laparoscopică intracorporală	TMCO	tumoare mucinoasă ovariană
CO	chist ovarian	TMO	tumori maligne ovariene
COF	chisturile ovariene foliculare	TO	tumoare ovariană
COSS	chist ovarian simplu (seros)	TOB	tumoare ovariană benignă
CPO	chisturile paraovariene	TOBL	tumoare ovariană borderline
EO	endometriomele ovariene	TOE	tumorile ovariene epiteliale
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics (Federația Internațională a Ginecologilor și Obstetricienilor)	TOM	teratomul ovarian matur
H.U.	Hounsfield units (unitatea Hounsfield)	TOS	tumorile ovariene stromale
ICK	indicele compozițional după King A.	USG	ultrasonografia

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei

Studiile recente arată că chisturile ovariene reprezintă o patologie destul de frecventă la pacientele de sex feminin în diferite grupuri de vârstă. La copii și adolescente formațiunile tumorale ovariene se înregistrează la 2.6 din 100.000 cazuri [5]. În marea majoritate a cazurilor tumorile ovariene la copii și adolescente sunt benigne, frecvența neoplasmelor maligne constituie circa 10% [1, 22].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare

Actualmente investigațiile imagistice (USG, TC, IRM) sunt considerate metode de elecție în diagnosticul și evaluarea formațiunilor chistice și tumorale ovariene, cât și în strategia stratificării riscului tumorilor maligne [13]. Unul din domeniile prioritare trebuie considerat cercetarea în crearea șabloanelor radiologice unice pentru descrierea și stratificarea formațiunilor ovariene [14,15], informativitatea lor la pacientele pediatrice fiind redusă ținând cont de particularitățile de vârstă.

Aprecierea nivelului markerilor oncologici (AFP, b-hCG, CA 125, CEA și CA- 19-9) în tumorile ovariene la pacientele pediatrice se utilizează pe scară largă pentru diferențierea formațiunilor ovariene benigne și maligne. Experiența colectivă acumulată a demonstrat nespecificitatea valorilor markerilor oncologici în stratificarea TO la copii și adolescente și rolul lor rămâne destul de controversat [22].

Printre cele mai grave complicații a formațiunilor chistice și tumorale ovariene, ce țin de păstrarea funcției fertile, se consideră torsiunea anexelor uterine (TAU) [3]. Actualmente au fost conturate direcțiile prioritare în diagnosticul TAU așa cum sunt: determinarea predictorilor clinici a TAU [7], crearea sistemului de puncte [7,16], evaluarea markerilor serologici ischemici și inflamatori specifici pentru TAU și aprecierea rolului metodelor radiologice (USG cu velocimetria Doppler, TC și IRM) pentru detrmnarea TAU [8]. În acest context este bine definită perspectiva și actualitatea studiilor în domeniul acurateței diferitor metode în diagnosticul precoce a TAU.

Metoda fundamentală în tratamentul TAU este efectuarea operațiilor ovaromenajante (detorsie+chistectomie), indiferent de gradul de ischemie [6,10]. Totodată studiile ce țin de consolidarea aspectelor tehnice a detorsiei și profilaxiei sindromului de ischemie/reperfuzie sunt în derulare. Un interes deosebit prezintă publicațiile unice ce țin de starea structurală și funcțională a ovarelor după detorsie [11]. În pofida celor expuse, frecvența ovarectomiilor nejustificate în cazul torsiunilor de anexe, după datele literaturii, ajunge la 40% [13].

Tratamentul chirurgical este metoda de elecție în cazul TO și formațiunilor chistice simptomatice refractare la tratamentul hormonal la pacientele pediatrice. Se acumulează tot mai multă experiență în aplicarea tehnologiilor laparoscopice la acest grup de paciente [1,2]. Limita principală în efectuarea operațiilor ovaromenajante laparoscopice în unele cazuri sunt dimensiunile avansate a formațiunilor, care semnificativ micșorează spațiul de lucru în cavitatea abdominală. În legătură cu aceasta se elaborează metode alternative – chist(tumor)ectomiile laparoscopic asistate extracorporal. Dar, până în prezent în literatura de specialitate din străinătate sunt publicate doar cazuri unice referitor la utilizarea metodei date la pacientele pediatrice [23].

Așadar, diagnosticul și tratamentul chirurgical al formațiunilor chistice și tumorale la copii și adolescente este o problemă importantă a ginecologiei chirurgicale contemporane. Importanța științifică, practică și socială a problemei înaintate este determinată de elaborarea conduitei

diagnostico-curative îndreptată spre majorarea numărului operațiilor organomenajante și prezervarea funcției fertile.

Scopul lucrării: Ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical în formațiunile chistice și tumorale ovariene la copii și adolescente, în baza optimizării managementului diagnostico-curativ cât și a estimării rezultatelor tratamentului precoce și la distanță.

Obiectivele lucrării:

1. Studiarea particularităților manifestărilor clinice în formațiunile chistice și tumorale ovariene la copii și adolescente.
2. Determinarea particularităților imagistice ale formațiunilor chistice și tumorale ale ovarelor la pacientele pediatrice.
3. Aprecierea informativității markerilor tumorali în diagnosticul formațiunilor tumorale ovariene la copii și adolescente.
4. Evaluarea și perfecționarea aspectelor tehnice ale operațiilor organomenajante laparoscopice și clasice în cazul formațiunilor chistice și tumorale ovariene la pacientele pediatrice, inclusiv și în torsiunile anexelor uterine.
5. Studiarea structurii morfologice și profilului imunohistochimic a formațiunilor chistice și tumorale ovariene la copii și adolescente.

Metodologia cercetării științifice: Lucrarea reprezintă un studiu discriptiv al diagnosticului și tratamentului chirurgical a 267 paciente de vârstă pediatrică (≤ 19 ani) cu chisturi și tumori ovariene (CO și TO) operate în secția ginecologie chirurgicală al Institutului Mamei și Copilului (or. Chișinău, Republica Moldova) din ianuarie 2000 până martie 2019. Ca metode de cercetare au fost utilizate: (1) metodele clinice de investigare; (2) metodele de laborator (examenul biochimic a sângelui, determinarea markerilor oncologici); (3) metodele imagistice (USG, TC, IRM); (4) metodele endoscopice (laparoscopia); și (5) metodele morfopatologice (microscopia cu lumină, microscopia electronică scanată, imunohistochimia). Pentru prelucrarea statistică au fost utilizate metodele: testul Kolmogorov-Smirnov, criteriul Student, criteriul U – testul Mann – Whitney, Fisher's exact test, testul ANOVA, prognozarea după metoda Kaplan–Meier cu utilizarea testului log-rank (Mantel-Cox).

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute: A fost demonstrat că la compararea parametrilor ultrasonografici a chistadenomului mucinos (CAM) aceștea depășesc valorile chistadenoamui seros (CAS) atât după dimensiunile tumorii ($p=0.0862$) cât și după volumul tumorii ($p<0.05$) și a indecelui „morfologic” ultrasonografic ($p<0.0001$).

S-a constatat că la repartizarea teratoamelor ovariene mature după clasificarea Jeoung HY. și coaut. (2008) statistic semnificativ mai des ($p<0.0001$) s-au înregistrat clasele B și C, comparativ cu A și D. S-a dovedit că în conținutul lichid al TOM este crescută concentrația markerului oncologic CA-19-9, care ar trebui să fie considerate ca principala sursă de mărire al acestui marker în sânge la evaluarea preoperatorie.

A fost stabilit că în cazul torsiunilor de anexe din ambele părți statistic semnificativ mai des ($p<0.0001$) s-a întâlnit torsiunea medială decât cea laterală și frecvența lor a constituit 31(86.1%) vs. 5(13.9%). A fost demonstrat că în cazul TAU este rațională efectuarea detorsiei dozate (pe etape) pentru nivelarea sindromului de I/R și efectuarea intervențiilor ovaromenajante chist-(tumor-)ectomii cu păstrarea maximală a țesutului ovarian la pacientele pediatrice. Timpul restabilirii culorii țesutului ovarian în cazul TAU a depins de gradul ischemiei (II vs. III) și a constituit 24.2 ± 1.8 min. (95% CI:19.97-28.53) vs. 32.8 ± 0.8 min. (95% CI:30.83-34.73) ($p=0.0058$). Elaborarea și implementarea metodologiei detorsiei în cazul TAU a permis de a mări

statistic semnificativ ($p=0.0054$) numărul intervențiilor ovaromenajante de la 35.2% la etapa inițială a studiului până la 84.2% - la etapa finală.

A fost dovedit că pentru tumorile mucinoase ovariene (TMCO) primare - CAM sunt caracteristice următoarele semne: (1) tumori unilaterale; (2) macroscopic – formațiuni chistice multicamerale; (3) dimensiunile >10 cm; (4) profilul imunohistochimic - CK-7+/CK-20-/CEA- iar pentru TMCO secundare au fost comune caracteristicile: (1) tumori bilaterale; (2) după consistență - preponderent solide; (3) dimensiunile <7 cm; (4) profilul imunohistochimic - CK-20+/CEA+/CK-7-. Aceste forme de TO trebuie considerate ca tumori metastatice din tumorile apendiculare mucinoase (low-grade appendiceal mucinous neoplasms) și potențial pot fi asociate cu dezvoltarea pseudomixomului cavității abdominale.

La examenul histopatologic a TOM la pacientele pediatrice a fost demonstrat că mai frecvent s-au înregistrat țesuturile stratului mezodermal decât cele a straturilor ectodermale și endodermale. Iar derivatele tisulare cum ar fi cele vasculare (sanguine/limfatice) și fibroadipoase au fost manifestate în toate cazurile TOM.

În baza datelor histopatologice chisturile paraovariene s-au caracterizat prin (1) predominarea cu o frecvență de 62.9% a chistul mezotelial tapetat cu epiteliu de origine celomică tip peritoneal; (2) în 29.6% s-a atestat chistul de origine paramezonefrică (Müllerian); (3) în 1.9% cazuri cel de origine mezonefrică (Wolff); (4) în 3.8% s-a caracterizat de prezența unui epiteliu dimorf (de tip mezotelial și Müllerian); (5) într-un caz (1.9%) a fost stabilit chistadenom papilar proliferativ la limita malignizării (*tip – Borderline seros*).

Problema științifică soluționată constă în crearea unei metodologii de abordări raționale în diagnosticul, stratificarea și tratamentul chirurgical optim al chisturilor și tumorilor ovariene la copii și adolescente care vizează optimizarea performanței intervențiilor ovaromenajante și păstrarea funcției reproductive.

Semnificația teoretică: În baza studiilor imunohistochimice cu folosirea anticorpilor monoclonali CK-7 (clone OV-TL 12/30), CK-20 (clone Ks20.8) și CEA (clone II-7) a fost stabilit profilul imunohistochimic a TO mucinoase primare și secundare (low-grade appendiceal mucinous neoplasms). Au fost descrise detaliat structurile histopatologice a țesuturilor TOM în funcție de frecvența apariției a stratului embrionar (ectodermal, mezodermal, endodermal) la copii și adolescente. Este prezentat componentul elementelor structurilor osteo-dentare din TOM în baza microscopiei electronice de scanare (raster) cu microanaliza spectrală cu raze X a materiei solide folosind metoda spectroscopiei dispersive cu raze X. Detaliat este prezentat cazul disgerminomului ovarian în sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) care este al patrulea caz al acestei tumori întâlnite la copii și adolescente cu sindromul MRKH și al treilea caz de disgerminom în această anomalie, descrisă în literatura mondială de specialitate. Este documentat prezentat cazul cistadenomului papilar proliferativ la limita malignizării (*tip – Borderline seros*), care este al patrulea caz al acestei tumori la pacientele pediatrice publicate anterior în literatura de specialitate.

Valoarea aplicativă a lucrării: Sunt detaliat descrise manifestările clinice a chisturilor și tumorilor ovariene la pacientele pediatrice. Sunt minuțios prezentate semnele imagistice a diferitor grupuri de CO și TO la copii și adolescente după datele examenului USG, TC și IRM. A fost argumentată utilizarea TC și IRM în algoritmul diagnostic preoperator care permite: (1) stratificarea destul de minuțioasă a formațiunilor chistice și tumorale ovariene la pacientele pediatrice – dimensiunile formațiunii, modelul radiologic și prezența componentului solid (benign vs. malign); (2) determinarea metodei intervenției chirurgicale (laparotomie vs.

laparoscopie); (3) alegerea abordului chirurgical (laparotomia Phannenstiel vs. laparotomia mediană); (4) planificarea volumului intervenției chirurgicale (chistectomie vs. ovariectomie).

Sunt detaliat discutate rezultatele utilizării markerilor oncologici (AFP, CA 125, CEA și CA-19-9) în chisturile și tumorile ovariene la copii și adolescente, este prezentat procentul fals-negativ și fals-pozitiv al acestora. Sunt detaliat prezentate aspectele tehnice ale operațiilor ovaromenajante în cazul CO și TO. Sunt elucidate aspectele tehnice ale intervențiilor chirurgicale în cazul formațiunilor ovariene voluminoase la pacientele pediatrice, inclusiv în cazul TAU, formațiunile ovariene gigante (>15 cm), tumorile ovariene mucinoase, chisturile paraovariene și parazitare etc. Minuțios sunt prezentate etapele operațiilor cu aplicarea tehnologiilor laparoscopice, inclusiv a chist-(tumor-)ectomiilor extracorporale laparoscopic asistate. Este detaliat prezentată structura morfologică a CO și TO la copii și adolescente. Sunt prezentate rezultatele tratamentului chirurgical a formațiunilor chistice și tumorale la pacientele pediatrice.

Implementarea rezultatelor științifice: În baza acestui studiu au fost implementate noi metode de tratament a pacientelor pediatrice cu chisturi și tumori ovariene în Secția de Ginecologie chirurgicală, Secția de Ginecologie pediatrică, Secția Chirurgie pediatrică urgentă al IMSP Institutul Mamei și Copilului (Chișinău, Republica Moldova) și în procesul didactic a Departamentului Obstetrică și ginecologie, Disciplina Obstetrică și ginecologie, Catedra chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică a Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea lucrării: Principiile de bază ale lucrării au fost raportate și discutate în cadrul diferitor foruri științifice naționale și internaționale: The 33rd Balkan Medical Week (București, 2014); Al XVI-lea Congres Național al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România (Cluj-Napoca, 2014); Conferința științifică anuală IMSP Institutul de Medicină Urgentă „Actualități și controverse în managementul urgențelor medico-chirurgicale” (Chișinău, 2017); Общероссийский хирургический Форум с международным участием (Москва, 2018); The 4th Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD) (Florence, 2018); Al VI-lea Congres al Societății de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie (București, 2018); Conferința anuală a tinerilor specialiști IMSP Institutul de Medicină Urgentă “Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale” (Chișinău, 2018); al IV-lea Congres al Medicilor Imagistici din Moldova cu participare internațională (Chișinău, 2018); XXXI Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2018); al VI-lea Congres de Obstetrică și Ginecologie cu participare Internațională (Chilinău, 2018); Congresul Național a Societății de Obstetrică și Ginecologie din România (Iași, 2018); Conferențele Institutului Regional de Oncologie (Iași, 2018); XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 2019); Al VII-lea Congres al Societății de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie (Țirgu Mureș, 2019); XXII Съезд Общества эндоскопической хирургии России (РОЭХ им. Академика В.Д.Федорова) (Москва, 2019); XXXII Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2019); Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor "Nicolae Anestiadi" din Republica Moldova, cu participare internațională (Chișinău, 2019); Conferința științifică anuală a Institutului Mamei și Copilului (Chișinău, 2019); 1st International Congress of Gynecological Oncology (București, 2020); Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu" (Chișinău, 2020).

La al VI-lea Congres al Societății de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie (București, 2018) și 1st International Congress of Gynecological Oncology (București, 2020) lucrările au fost apreciate cu diplome de gr. I.

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate la: ședința comună a Disciplinei de Obstetrică și ginecologie cu Laboratorul științific de perinatologie, Catedra Chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică a Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, (procesul verbal nr. 2 din 8 septembrie 2021), Seminarul științific de profil Obstetrică și ginecologie (321.15) (protocolul nr. 4 din 21 ianuarie 2022).

Publicațiile la tema tezei: La tema tezei au fost publicate 27 lucrări științifice, dintre care articole în revistele internaționale – 1, articole în reviste de circulație națională – 7, materiale/teze la conferințe internaționale (peste hotare) – 13, materiale/teze la conferințe internaționale în republică – 7.

Sumarul compartimentelor tezei: Teza cuprinde lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice. Se atașează indicele bibliografic cu 295 surse, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului, 21 tabele, 133 figuri.

Cuvintele-cheie: copii, adolescenți, chisturi ovariene, tumori benigne, maligne, tumori ovariene, torsiune ovariană, ischemia/reperfuzie, markerii tumorali, ultrasonografie, Doppler, tomografie computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică, tratament chirurgical, chistectomie laparoscopică, chirurgia ovaromenajantă.

La elaborarea tezei de doctorat a fost obținut Avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. (Proces verbal nr. 48/64 din 17 aprilie 2017).

CONȚINUTUL TEZEI

1. Aspectele contemporane al diagnosticului și tratamentului chisturilor și tumorilor ovariene la copii și adolescente. La acest compartiment sunt prezentate datele publicațiilor actuale raportate la subiectul tezei cu referire la frecvența, manifestările clinice și clasificarea formațiunilor chistice și tumorale la copii și adolescente. Este prezentată informativitatea markerilor oncologici în diagnosticul formațiunilor chistice și tumorale la pacientele pediatrice. Efectuată analiza detaliată a studiilor similare privind informativitatea metodelor imagistice în diagnosticul chisturilor și tumorilor ovariene la pacientele pediatrice. Sunt analizate datele literaturii referitor la abordurile contemporane privind tratamentul chirurgical a formațiunilor chistice și tumorale la copii și adolescente.

2. Material de cercetare și metodele de investigare. Lucrarea reprezintă un studiu descriptiv a diagnosticului și tratamentului chirurgical a 267 paciente de vârstă pediatrică (≤ 19 ani) cu chisturi și tumori ovariene (CO și TO) operate în secția ginecologie chirurgicală a Institutului Mamei și Copilului (or. Chișinău, Republica Moldova) din ianuarie 2000 până martie 2019.

Conform Biroului Național de Statistică al Moldovei, populația de sex feminin cu vârsta ≤ 19 ani constituie de la 362.036 (a. 2019) până la 593.622 (a. 2000). După datele literaturii mondiale, incidența formațiunilor de volum la copii și adolescente este de 2.6/100.000 [29]. Volumul maximal posibil al cohorței generale constituie 199 paciente potențiale. Considerând intervalul de încredere de 95% (indicele $z=1.96$) și limita erorii de 5% am obținut un volum al eșantionului ce necesită (*sample size*) a fi studiat egal cu 131 observații.

În limitele acestui studiu ne-am bazat pe următoarele noțiuni: „vârsta copiilor” (persoanele până la 18 ani) – conform definiției United Nations Convention on the Rights of the Child și „adolescența” (de la 10 până la 19 ani) conform recomandărilor United Nations Children’s Fund (UNICEF) / World Health Organization (WHO) / United Nations Population Fund (UNFPA), valoarea medie a indecelui masei corporale (IMC), pubertatea pacientelor după scara Tanner, statutul menstrual.

Criteriile de includere în lotul de cercetare: (1) vârsta pacientelor ≤ 19 ani; (2) chisturile ovariene funcționale, care nu dispar după tratamentul conservativ (cu tendință spre mărire, majorarea intensității simptomelor – dolor, de compresie); (3) tumorile ovariene benigne și maligne la pacientele acestui grup de vârstă; (4) prezența acordului informat semnat de subiect și persoana terță. Criteriile de excludere: (1) vârsta pacientelor >19 ani; (2) chisturile ovariene funcționale ce regresează după tratamentul hormonal; (3) lipsa acordului informat semnat.

Tumorile ovariene au fost repartizate conform clasificării WHO (2014) și stadializate conform clasificării FIGO (2013) [5].

Pentru aprecierea severității endometriozei a fost utilizată clasificarea rAFS: gradul I – 1-5 puncte, gradul II – 6-15 puncte, gradul III – 16-40 puncte și gradul IV - >40 puncte [10].

Pentru evaluarea nivelului tensiunii intraabdominale (TIA) au fost folosite recomandările World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (2006), conform căreia se deosebesc patru grade de creștere a TIA: gr. I – 12–15 mm Hg, gr. II – 16–20 mm Hg, gr. III – 21–25 mm Hg și gr. IV >25 mm Hg.

În cazul suspectării TAU în varianta prospectivă și retrospectivă (validarea externă) au fost folosite următoarele sisteme de puncte: (1) Indexul compozițional după King A. și coaut. (2014) [28]: grețuri (nu – 0, da – 2); durata durerii (>48 – 0, <48 – 2); volumul ovarului (<20 ml – 0, 20–70 ml – 1, >70 ml – 2); rata ovarului (afectat/neafectat) (<5 – 0, 5–10 – 1, >10 – 2); (2) Indexul compozițional după Schwartz B.I. și coaut. (2018); (3) Scorul după Bolli (2017) - vârsta (punctajul=vârsta) minus 3 puncte (dacă are vomă) și plus 1 punct (dacă durata durerii >12 ore). Limita optimă pentru clasificarea pacientelor la TAU sau torsiunea ovariană a fost doar de 11,5 puncte [12,39].

Torsiunea de ovar se clasifică după următoarele grade după Parelkar SV. [11]: gradul 1 – ușor decolorat, dimensiuni normale care își restabilește culoarea după detorsie; gradul 2 – culoarea roșie întunecată cu trecere spre cafeniu, ovar puțin mărit care devine hiperemiat cu multiple peteșii după detorsie; gradul 3 – culoarea cafenie cu trecere spre neagră, ovar mărit în dimensiuni cu formarea hematomului, cu o ușoară punctiformă schimbare a culorii după detorsie și evacuarea hematomului; gradul 4 – culoare complet neagră, cu mărirea vădită a ovarului, cu hematom care după detorsie și evacuarea hematomului nu-și schimbă culoarea.

Caracteristica metodelor de laborator și instrumentale de cercetare.

Metodele clinice. Stabilirea diagnosticului de chist ovarian sau tumoare ovariană s-a bazat pe datele subiective ale pacientelor așa ca acuzele la dureri hipogastrice de diferită intensitate, dereglarea ciclului menstrual, mărirea volumului abdomenului, dizurie. Datele obiective au inclus prezența unei formațiuni palpabile în bazinul mic. Suplimentar în stabilirea diagnosticului au fost folosite metodele de laborator cu aprecierea markerilor oncologici, metodele radiologice de investigație.

Metodele de laborator. La pacientele incluse în studiu au fost efectuate așa investigații ca aprecierea grupei sanguine după sistemul ABO/Rh, analiza generală de sânge+trombocite, coagulograma, aprecierea indecelui neutrofil limfocitar.

Aprecierea markerilor tumorali se efectua cu utilizarea metodei electrohemiluminiscente (eCLIA), drept valori normale au fost luate: carbohidrate antigen 125 – CA-125 (0–35 U/ml), carbohidrate antigen 19-9 sau sialylated Lewis antigen–Ca-19.9 (0–39 U/ml), α -fetoprotein – AFP (0–5.8 IU/ml), carcinoembrionic antigen –CEA (0–4.7 ng/ml) cu folosirea aparatului Siemens Immulite 2000 xp (Germany).

Metodele imagistice. Ultrasonografia (USG) s-a efectuat preponderent cu aparatele Esaote MyLab 15, Sono Scape 8000 (China) și Toshiba Aplio 300 (Japan) cu utilizarea transductoarelor: pentru examenul transabdominal - 3-5 MHz și transvaginal (rectal) - 5-7.5 MHz.

Examenul ultrasonografic s-a efectuat pentru evaluarea caracteristicilor formațiunilor chistice și tumorale ovariene, aprecierea volumului ovarului afectat și volumului țesutului ovarian restant. Volumul s-a calculat utilizând formula elipsoidă prolată ($0,523 \times \text{înălțime} \times \text{lungime} \times \text{lățime}$). Volumul leziunii ovariene s-a analizat independent de țesutul ovarian restant pentru determinarea potențialei asocieri a volumului leziunii ovariene cu malignitatea ovariană. Volumul țesutului ovarian normal s-a calculat cu excluderea volumului leziunii și s-a utilizat pentru calcularea raporturilor dintre ele. Compararea ratei volumurilor țesutului ovarian s-a efectuat excluzând măsura leziunii ovariene. Raportul afectat/neafectat a permis de a compara volumul țesutului ovarian al părții afectate, exclusiv de leziune, cu volumul ovarian contralateral neafectat. Aceasta a fost calculată prin împărțirea volumului țesutului ovarian afectat la volumul ovarului neafectat contralateral [14].

Indexul „morfologic” ultrasonografic (IMU) s-a apreciat după metoda Ueland FR., și coaut. (2003) în modificarea Jeoung HY., et al. (2008). IMU s-a calculat prin suma numărului de puncte (0-5) obținute din volumul formațiunii chistice și punctelor obținute (0-5) din structura lor.

Tomografie computerizată (TC) spiralată s-a efectuat cu aparatele SOMATOM Emotion Duo (Siemens, Germania), Siemens Somatom Sensation 64 CT Scanner (Siemens, Germany) și Aquilion™ PRIME (Toshiba, Japan). Cu această metodă s-a apreciat indicele densitometric (Hounsfield Unit – HU) pentru componentul lichid și solid a formațiunilor ovariene.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) s-a efectuat cu aparatele Siemens MAGNETOM® Avanto 1.5T (Germany), Siemens MAGNETOM® Essenza 1.5T (Germany), Siemens MAGNETOM® Skyra 3T (Germany), AIRIS® Hitachi (Hitachi medical Systems America, Inc.).

La evaluarea mărimii formațiunilor chistice și tumorale ovariene au fost folosite următoarele criterii: „gigante” – >15 cm după Ye LY.; „mari” - >8 cm la pacientele adolescente și >5 cm la pacientele în pubertate după Amies Oelschlagel AM. [4].

Informativitatea metodelor radiologice de investigație în diagnosticul chisturilor și tumorilor ovariene în varianta retrospectivă și prospectivă s-a efectuat prin calcularea la așa parametri ca: Sensibilitatea (Se) = $a/(a+c)$ și Specificitatea (Sp) = $d/(b+d)$. Pentru aprecierea consistenței metodelor radiologice a fost utilizat Cohen's kappa index, și la valorile: 0.01–0.20 (acord mic), 0.21–0.40 (acord mediu), 0.41–0.60 (acord moderat), 0.61–0.80 (acord semnificativ) și 0.81–1.00 (acord deplin).

Intervențiile chirurgicale laparoscopice în cazul formațiunilor chistice și tumorale ovariene s-a efectuat cu ajutorul videolaparoscopului MGB (Germany) și Richard Wolf GmbH (Germany).

Metodele morfologice au fost efectuate în secția morfopatologie al IMSP IM și C. Material pentru explorările morfologice au servit probele tisulare prelevate din piesele anatomico-chirurgicale. Prealabil probele au fost fixate în sol. Formol de 10% timp de 6-12 ore, ulterior fiind procesate conform protocolului standard de histomorfologie utilizând histoprosesorul cu vacuum TISPE® ultra (DiaPath, Italia) și rețeaua de colorație automatizată Raffaello® (DiaPath, Italia) a testelor histomorfologice bazate pe secțiuni cu grosimea de 3-4μ efectuate la microtom „SLEE MANIS-CUT 6062”. La etapa de colorație s-au utilizat metoda clasică *hematoxilină-eozină* (H&E) și selectivă a mucoproteinei – mucinei cu utilizarea colorantului Alcian-blu (albastru de metilen). Examinarea histologică s-a efectuat cu utilizarea microscopelor: Nikon Labophot-2 și Carl Zeiss la *ocularul* ×10 și *obiectivele* × 2,5; × 10; × 20; × 40. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format – JPEG.

Metodele imunohistochimice au fost efectuate pe secțiuni deparafinate cu grosimea de 4 μm. În calitate de recepție demascată s-a folosit încălzirea sticlelor cu secțiuni în Tris tampon într-o baie cu apă (t=97°C timp de 40 min.). Peroxidaza endogenă s-a blocat cu ajutorul incubării secțiunilor în peroxid de hidrogen 3% (15 min.). Vizualizarea reacțiilor imunohistochimice s-a efectuat cu ajutorul kitului de reactiva a sistemului Envision FLEX, high pH (Dako, Danemarca). Secțiunile au fost colorate cu hematoxilină. Controale pozitive pentru fiecare anticorp a fost selectate în conformitate cu specificările companiei producătoare:

- pentru aprecierea expresiei **citokeratina 7 (CK-7)**– anticorpi monoclonali de șoarece (diluare 1:50, clone OV–TL 12/30, DAKO®, Danemarca);
- anticorpilor monoclonali mouse anti-human pentru **citokeratina 20 - CK-20** (1:25, Monoclonal Mouse Anti Human cytokeratin 20 antigen, clone Ks20.8, Dako®, Danemarca).
- anticorpilor monoclonali mouse anti-human pentru **antigenul carcinoembrionar - CEA** (Monoclonal Mouse Anti Human carcinoembryonic antigen, Ready-to -Use, clone II-7, Dako®, Danemarca);
- pentru aprecierea **fosfatazei alcaline placentare (PLAP)** s-au folosit anticorpi monoclonali de șoarece (clone 8A9, DAKO®, Denmark);
- pentru determinarea expresiei **Ki-67** s-au utilizat anticorpi monoclonali de șoarece (Clone MIB-1, Dako®, Danemarca);

Expresia imunohistochimică în citoplasmă și membrana celulară a fost evaluată în funcție de intensitate – Cy+, M+ (expresie slabă); Cy++, M++ (expresie moderată) și Cy+++, M+++ (expresie intensă).

Studierea elementelor dentare din teratoamele ovariene mature a fost efectuată prin **microscopia electronică prin scanare** cu aparatul VEGA TESCAN TS 5130MM (Cehia) cu examinare radio-spectrală ulterioară a componentului solid (component dental) prin metoda spectroscopiei radiografice dispersate cu ajutorul echipamentului Oxford Instruments energy-dispersive x-ray system (UK). Această examinare a fost efectuată în baza Centrului Național de Cercetare și Testare a Materialelor a Universității Tehnice a Moldovei.

Prelucrarea statistică a valorilor cantitative a fost efectuată prin metoda analizei variaționale. S-a calculat media aritmetică (M), eroarea mediei aritmetice (m) și intervalul de încredere (95% CI). Pentru determinarea normalității distribuției datelor a fost utilizat testul Colmogorov–Smirnov. În cazul repartizării normale a eșantionului aprecierea veridicității diferenței mărimilor medii s-a efectuat cu aplicarea criteriului Student (t). În cazul abaterii semnificative de la distribuirea normală a fost folosit criteriul U – testul Mann – Whitney. Când au fost comparați indicatorii din trei grupuri a fost folosit testul ANOVA. Pentru compararea

valorilor relative a fost utilizat testul – Fisher's exact test. Rezultatele au fost considerate statistic semnificative în caz de $p < 0.05$. Analiza informativității a scorurilor de puncte în TAU a fost realizată prin metoda comparării curbelor ROC (Receiver Operating Characteristic). Informativitatea testului s-a considerat excelentă ($AUC > 0.9$), foarte bună ($AUC = 0.81-0.9$), bună ($AUC = 0.71-0.8$), satisfăcătoare ($AUC = 0.61-0.7$) și nesatisfăcătoare ($AUC < 0.6$).

Prognozarea recidivelor CO și TO după tratamentul chirurgical în perioada postoperatorie tardivă s-a efectuat cu folosirea metodicii Kaplan–Meier cu utilizarea testului log–rank (Mantel–Cox). Prelucrarea statistică a fost efectuată cu softul GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

3.PARTICULARITĂȚILE DIAGNOSTICULUI CHISTURILOR ȘI TUMORILOR OVARIENE LA COPII ȘI ADOLESCENTE

3.1. Caracteristicile imagistice ale formațiunilor ovariene chistice și tumorale la copii și adolescente

În limitele acestui studiu, examenul USG a fost efectuat în toate cazurile, cel transabdominal fiind utilizat în 176(65.9%) cazuri și în 91(34.1%) – transvaginal. TC/IRM a fost efectuată în 21(7.9%) cazuri și drept indicații au fost: (1) prezența componentului solid în formațiunea ovariană; (2) suspjecție la malignizare; (3) dimensiunea semnificativă a tumorii; și (4) incapacitatea determinării naturii formațiunilor chistice/tumorale ale cavității abdominale. Formațiunile ovariene mari (> 8 cm), au fost stabilite în 120(44.9%) cazuri, iar cele gigantice (> 15 cm) – 22(8.3%) [4]. Repartizarea caracteristicilor formațiunilor ovariene în cazul CO și TO este prezentată în **tabelul 1**.

Tabelul 1. Distribuția patternului radiologic al CO și TO la pacientele pediatrice (n=298)

Pattern radiologic	CO/TO fără complicații	CO/TO cu complicații	Total
Chistice	204(68.4%)	25(8.4%)	229(76.8%)
Combinat (chistice/solide)	45(15.1%)	12(4%)	57(19.1%)
Solide	11(3.7%)	1(0.4%)	12(4.1%)
Total	260(87.2%)	38(12.8%)	298(100%)

Notă: CO – chist ovarian, TO – tumoare ovariană

Chistadenomul ovarian seros (CAS) a fost întâlnit în 36(27.3%) cazuri din numărul total de paciente cu CO. La efectuarea USG și velocimetriei Doppler cu transductorul transabdominal – 22(61.1%) și transvaginal – 14(38.9%), CAS s-au prezentat ca drept formațiuni uniloculare mobile sau puțin mobile, de o formă regulată, sferică, cu un contur extern și o suprafață internă regulată (**Fig. 1**). Grosimea medie a capsulei CAS a alcătuit – 5.9 ± 0.3 mm, conținutul formațiunii chistice caracterizat anecogen.

În 20(52.6%) cazuri CAS au fost apreciate ca mari și în 8(21.1%) – gigantice. Indexul „morfolologic” ultrasonografic a fost în mediu de 3.9 ± 0.2 (de la 2 până la 5). La cartografia Doppler în 33(86.8%) cazuri în capsula CAS s-au determinat structuri vascularizate. TC a fost efectuată la 2(5.4%) paciente. Aceste tipuri de tumori ovariene s-au vizualizat ca formațiuni ovariene uniloculare, gigantice cu sau fără septuri intratumorale de o densitate de 19-21 HU, cu grosimea capsulei de 9-10 mm (**Fig. 2**). După datele IRM (n=3), CAS s-au vizualizat ca formațiuni chistice uniloculare de dimensiuni gigantice, cu contur clar și conținut lichidian.

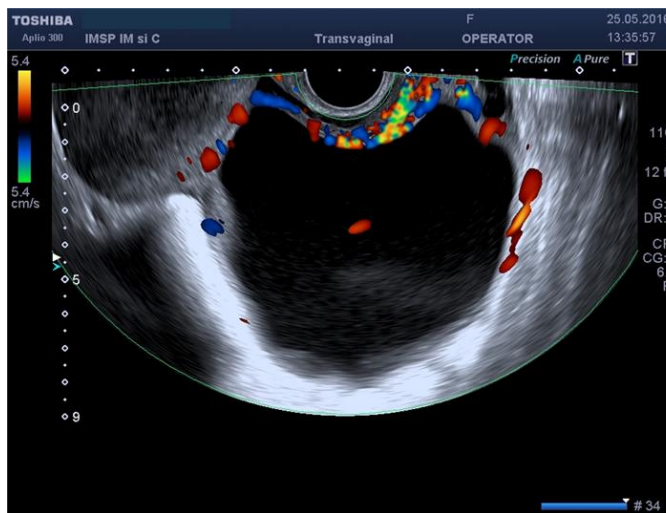


Fig.1. Ultrasonografie transvaginală cu velocimetrie Doppler: CAS a ovarului drept 111x96 mm

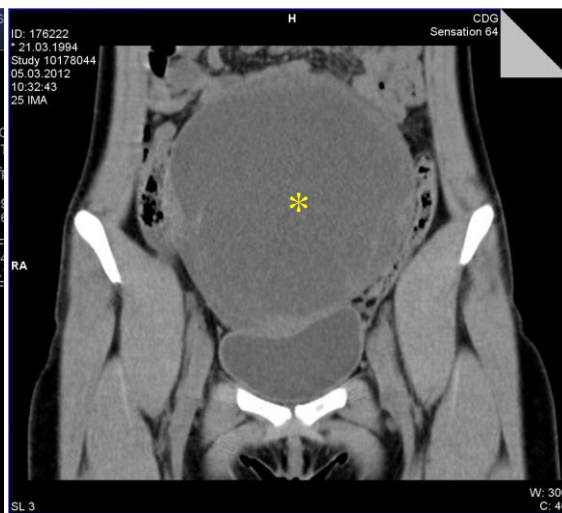


Fig. 2. Tomografie computerizată : chistadenom ovarian seros gigantic (158x1381x14 mm) a ovarului drept (*)

Chistadenom ovarian mucinos (CAM) a fost diagnosticat în 15(10.9%) cazuri și a constituit 20% în structura TOE. După datele USG și velocimetriei Doppler CAM s-au caracterizat prin următoarele structuri radiologice: (1) formațiune de formă regulată (rotundă, ovală); (2) conturul extern neted sau neregulat; (3) formațiune multiloculară cu multiple septuri de diferită grosime; (4) conținut cu suspensie ecogenă; (5) capsula de grosime diferită; (6) cu flux sanguin prezent în capsulă și septuri (**Fig. 3**). În 7(46.7%) cazuri CAM au fost clasificate ca mari și în 3(18.8%) – formațiuni ovariene gigante.

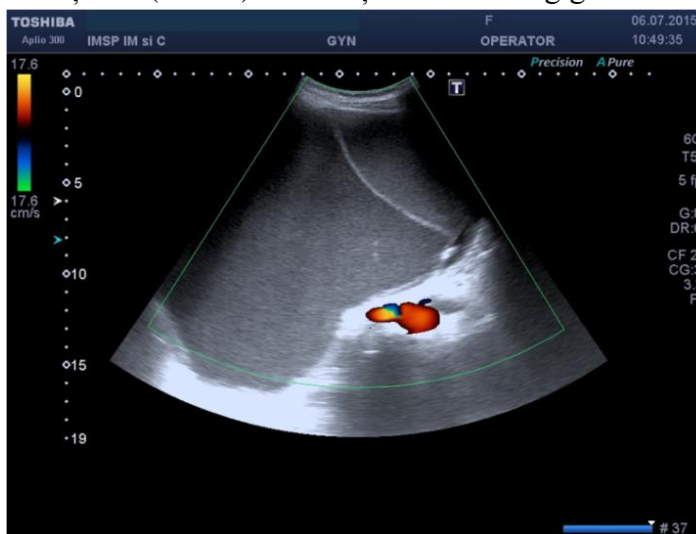


Fig.3. USG: chistadenom mucinos gigantic, multicameral a ovarului drept

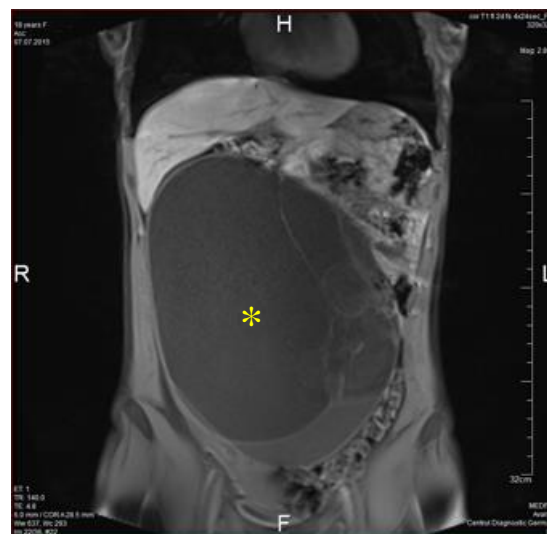


Fig.4. IRM (T1W, proiecție frontală): chistadenom mucinos gigantic a ovarului drept

La examenul prin IRM (n=1) CAM s-au vizualizat ca formațiuni chistice, multiloculare cu contur extern regulat, conținut lichidian, neomogen cu semnal heterogen în T1W, cu septuri de grosimea de 1-3 mm (**Fig. 4**). Comparând parametrii ultrasonografiei în CAM și CAS a fost stabilit că primul tip a TOE sunt mai mari după dimensiunile maxime ale tumorii ($p=0.0862$) și volumul tumorii ($p<0.05$), cât și după indexul „morfologic” USG ($p<0.0001$).

Chistadenom ovarian papilar (CAP) s-a întâlnit în 6(4.3%) cazuri și a constituit 8% din structura TOE. Pentru CAP sunt caracteristice următoarele semne ecografice: (1) prezența componentelor papilare unice sau multiple, ca regulă de mărimea 2-4 mm; (2) conținutul CAP ca

regulă este anecogen; (3) în majoritatea cazurilor în capsula tumorii și componentelor papilare s-a determinat flux sanguin (**Fig. 5 a, b**).

Volumul mediu a CAP a constituit $264.9 \pm 113.9 \text{ cm}^3$ (de la 42.5 până la 789.9) și indexul „morfologic” USG – 5.5 ± 0.5 (de la 4 până la 7). La examenul TC (n=2) CAP s-au vizualizat ca formațiuni chistice, omogene, lichidiene cu densitatea de 19-21 H.U., cu contur bine delimitat, cu grosimea capsulei $\approx 5 \text{ mm}$, fără intensificare după contrastare.

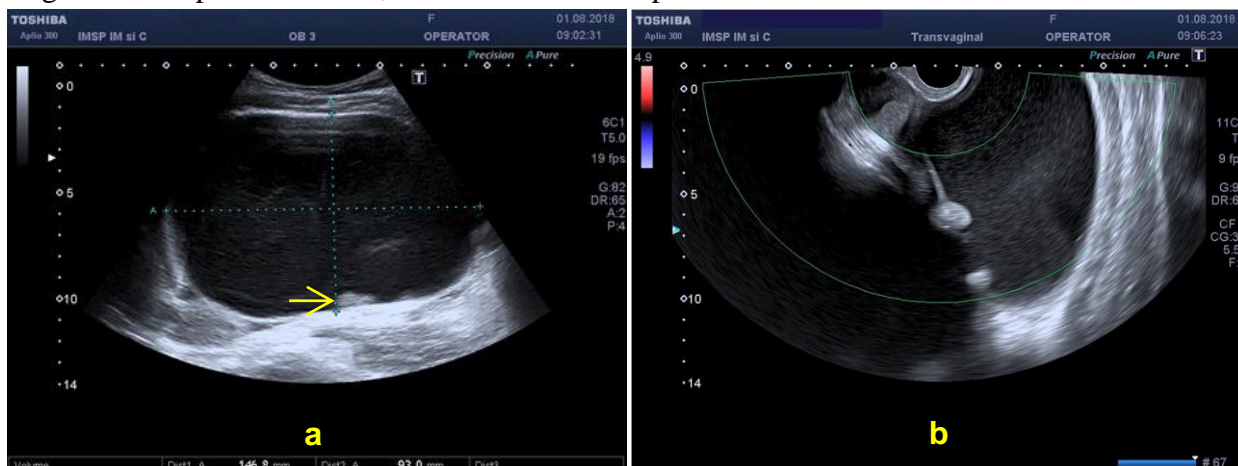


Fig.5(a, b). USG transvaginală cu dopplerografie (P.D., 17 ani): CAP a ovarului stâng (146x109x93 mm), excrescențe papilare unice (→)

Endometriomele ovariene (EO) au constituit 16% în structura TOE. După datele ecografice EO se caracteriza ca formațiune bine delimitată, cu conținut opac, contur intern regulat, slab vascularizat, uneori cu component ecodens parietal, nevascularizat.

Teratomul ovarian matur (TOM) sau dermoidul a fost înregistrat în 52(39.4%) cazuri din numărul total de paciente cu TO. La examenul USG, TOM s-au vizualizat de la formațiuni chistice cu nodul periferic solid (nodul Rokitansky), până la o formațiune parțial ecogenă cu o atenuare a semnalului acustic ca rezultat al conținutului adipos, fragmentelor care conțin calciu și multiplele ecouri ecogene ca rezultat al componentului de păr din cavitatea acestei tumori (**Fig. 6**).

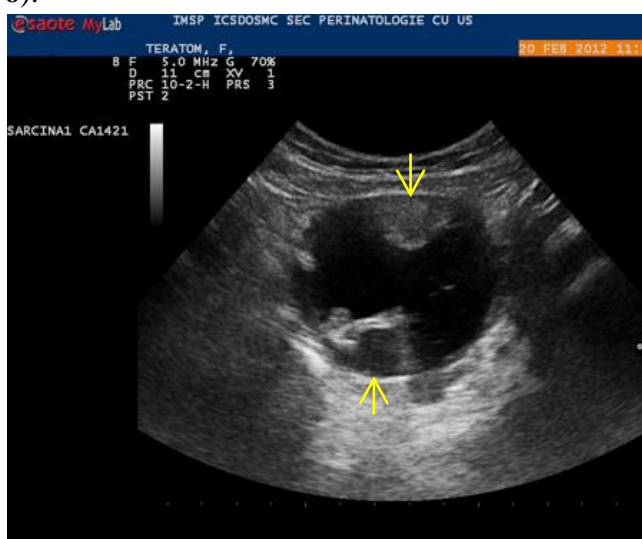


Fig.6. Ultrasonografie: teratom matur a ovarului stâng, nodulul Rokitansky (→)

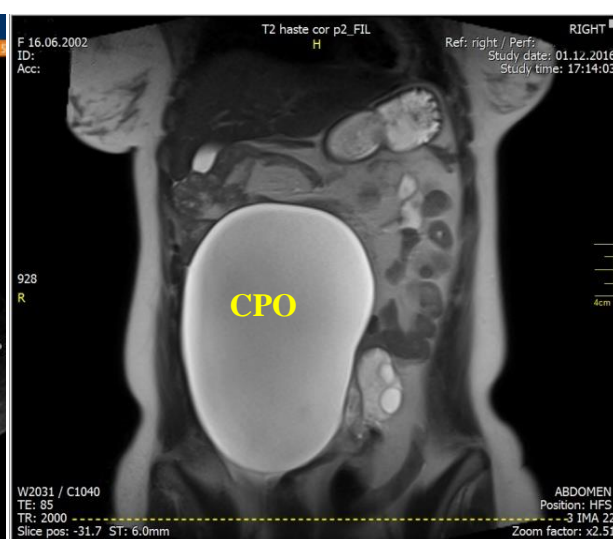


Fig.7. IRM T2W: CPO gigantic din stânga (20x15x8.5 cm) cu răspândire pe flancul drept al cavității abdominale

La TC (n=1), TOM s-a vizualizat ca formațiune mixtă, care conține în interior: component lichid (cu densitatea $\approx 13-14$ H.U.), grăsime (112 H.U.), inclusiv component dentar (989 H.U.). La IRM (n=1) s-au determinat semne caracteristice pentru TOM: intensitatea înaltă a semnalului pentru componentul grăos, intensitate joasă a semnalului în regiunea țesuturilor moi în regiunea tuberculului Rokitansky.

TO stromale (fibromul, tecomul, fibrotecomul) întâlnite în 3 cazuri, constituind 2.9% din numărul total de TO la pacientele pediatrice. La examenul USG, TOS s-au vizualizat ca formațiuni solide, ovale (n=3) sau rotunde (n=1) cu contur regulat și neted. Indicele „morfologic” ultrasonografic mediu – 7.7 ± 0.9 puncte. La aprecierea ecogenității tumorilor preponderent s-au înregistrat tumori hipoecogene (n=3) și într-un caz formațiune de ecogenitate mixtă (n=1). La evaluarea cartografiei Doppler în toate cazurile s-a determinat flux sanguin minimal.

În baza metodelor radiologice de investigație în perioada preoperatorie date pentru **tumori maligne ovariene (TMO)** au fost depistate în 3(2.3%) cazuri și diagnosticul a fost confirmat prin studiul morfopatologic și imunohistochimic ulterior.

Semnele principale pentru TMO au fost: TO de dimensiuni gigantice – tumoare din celulele granuloase, Sertoli-Leydig sau dimensiuni mari – disgherminom; prezența componentului solid – tumoare din celule granuloase, Sertoli-Leydig sau TO solidă disgherminomul.

Chisturile ovariene foliculare (COF) au fost depistate în 81(50.6%) cazuri din numărul total de CO. COF s-au vizualizat ca formațiuni transonice, contur intern regulat, bine delimitate, slab vascularizate periferic. Volumul mediu a fost de 206.1 ± 22.6 cm³ (95% CI:160.8-251.2). La aprecierea indexului „morfologic” ultrasonografic în cazul COF a fost stabilit că în toate cazurile punctajul structural era egal cu *zero*, iar punctajul total a fost de 3.1 ± 0.1 (de la 1 până la 5).

Chist ovarian simplu (seros) COSS depistat în 18(11.3%) cazuri de paciente pediatrice cu CO incluse în studiu. Imagistic COSS s-au vizualizat ca formațiuni hipoecogene cu pereții subțiri, conținut lichidian. În 6(33.3%) cazuri COSS au fost clasificate ca mari și în 1(5.6%) – gigantice. În toate cazurile COSS indexul „morfologic” ultrasonografic a constituit 2.9 ± 0.2 (de la 1 până la 5), majoritar din contul volumului, iar structural a fost egal cu *zero*.

Chisturile paraovariene (CPO) s-au înregistrat în 51(19.1%) cazuri din numărul total de chisturi. CPO s-au vizualizat ca formațiuni sferice sau ovoide, cu pereții subțiri, cu conținut omogen și anechoic fără contact cu ovarul ipsilateral (**Fig. 7**). Și numai într-un caz CPO s-a determinat ca formațiune cu conținut neomogen, vegetații parietale pe bază lată de inserție până la 38 mm, nevascularizate. În toate cazurile, la dopplerografie, fluxul sanguin a CPO nu s-a determinat. Un diagnostic preoperator corect a fost stabilit în 29(56.9%) de cazuri. Valorile medii a indicelui „morfologic” ultrasonografic – 3.5 ± 0.2 (de la 1 până la 7), iar punctajul structural în 98.1% cazuri a fost egal cu *zero*.

Rezumând bilanțul acestui subcapitol trebuie de menționat că metodele imagistice de diagnostic permit: (1) de a stratifica destul de precis formațiunile ovariene chistice și tumorale la pacientele pediatrice (benigne vs. maligne); (2) de a determina abordul chirurgical optim (laparotomie vs. laparoscopie); (3) alegerea abordului laparotomic (incizia Phannenstiel vs. incizia mediană); (4) planificarea volumului intervenției chirurgicale (chistectomie vs. ovariectomie). Includerea TC și IRM în algoritmul de diagnostic a formațiunilor ovariene la copii și adolescente permite de a mări numărul operațiilor ovaromenajante, fapt stabilit și în alte studii analogice [14].

3.2. Semnificația markerilor oncologici în formațiunile chistice și tumorale ovariene la copiii și adolescente

Aprecierea nivelului markerilor oncologici în tumorile ovariene la pacientele pediatrice este obligatoriu pentru a diferenția formațiunile maligne de cele benigne, fapt ce influențează asupra volumului intervenției chirurgicale [18,20]. În limitele acestui studiu determinarea nivelului serologic a markerului oncologic CA-125 a fost efectuat la 69(25.8%) paciente. În 6(9.4%) cazuri din toate pacientele testate cu TOB (n=64) a fost fixată mărirea nivelului CA-125 (de la 37.1 până la 104.5 U/ml) și rezultatele au fost interpretate fals pozitive. În cazul TMO într-un singur caz a fost menționată creșterea markerului oncologic CA-125 (96.7 U/ml) în cadrul tumorii Sertoli-Leydig, iar în celelalte cazuri (80%) rezultate interpretate fals negative (de la 16.9 până la 34.5 U/ml).

Un alt marker - AFP a fost evaluat în 37(13.9%) cazuri. Creșterea concentrației serologice a AFP a fost constatată într-un caz (2.7%) la o pacientă cu TMO secundară cu un potențial malign jos și într-un caz (3.03%) la o pacientă cu CAM. În cadrul TMO în trei din cele patru cazuri (75%) au fost înregistrate rezultate fals negative.

Nivelul markerului oncologic CA-19-9 a fost determinat în 43(16.1%) cazuri. Creșterea nivelului serologic a CA-19-9 a fost menționat în 3(6.9%) cazuri și numai în grupul TOM și acești indici au fost de la 41.5 până la 54.2 U/ml. La determinarea CEA la 42(15.7%) paciente cu CO și TO în toate cazurile s-au fixat date normale al acestui marker. Rezumând rezultatele acestui capitol, trebuie remarcat faptul că: (1) până în prezent, nu există un marker tumoral unic și universal pentru stratificarea preoperatorie a TO la copii și adolescente și pentru determinarea volumului operator; (2) numai gama largă a markerilor oncologici (AFP, β -hCG, CA 125, LHD, CEA și CA 19.9) în combinație cu datele vizualizării radiologice (USG, TC, IRM) oferă cel mai optim program în diagnosticul diferențial al TOB și TMO la pacientele pediatrice; (3) izolat, nivelul serologic al markerilor tumorali nu poate fi considerat ca un factor care determină decizia finală în tratamentul pacienților pediatrice cu tumori ovariene.

3.3. Caracteristicile clinice, de laborator și radiologice în cazul torsiunii anexelor uterine

În limitele acestui studiu TAU au fost întâlnite în 36(13.5%) cazuri. Simptomul clinic de bază întâlnit în toate cazurile a TAU a fost debutul brusc al durerii pelvine de intensitate diferită. La evaluarea sindromului dolo după scara vizuală Wong-Baker FACES Pain Rating Scale(2009) scorul mediu a fost de 6.1 ± 0.3 (de la 1 până la 10). În toate cazurile la palparea abdomenului pacientelor s-a constatat diferit grad de durere locală, iar la 10(27.8%) cazuri s-au apreciat formațiuni de volum în cavitatea abdominală, dureroase palpator. Au fost calculate valorile medii a INL în cazul TAU, care au fost de trei ori mai mari comparativ cu grupul fără această complicație (**Fig. 8**). În grupul TAU valorile INL de la 3 și mai mare au fost stabilite în 28(77.8%) cazuri.

Analizând acest indice, în dependență de durata bolii a fost stabilit că în cazul duratei bolii <24 ore, INL a fost mai mare comparativ cu durata >24 ore - 5.3 ± 0.6 vs. 3.6 ± 0.3 . La compararea valorii INL și a gradului de ischemie ovariană s-a constatat o diferență a indicatorilor statistic veridică și au constituit pentru gr. I - 2.3 ± 0.2 vs. gr. II - 4.5 ± 0.8 vs. gr. III - 4.3 ± 0.7 vs. gr. IV - 5.3 ± 0.5 (p=0.0498, test ANOVA).

O dependență similară a fost observată la evaluarea INL, în funcție de gradul de TAU: unică (180°) - 2.3 ± 0.2 vs. dublă (360°) - 4.2 ± 0.6 vs. triplă (540°) - 4.7 ± 0.5 vs. quadriplă (720°) - 6.1 ± 0.9 (p=0.0021, test ANOVA). La evaluarea valorii informative a INL în diagnosticul TAU

pe baza ROC, a fost stabilită o valoare suficient de mare de AUROC > 0.9 și considerată excelentă (Fig. 9).

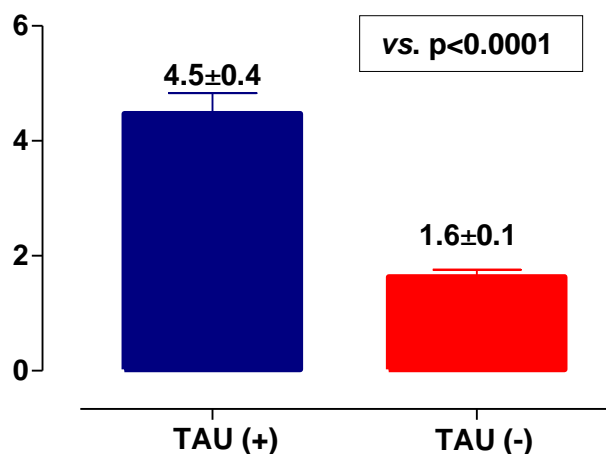


Fig.8. Valorile INL în cazul prezenței (TAU+) și lipsei (TAU-)

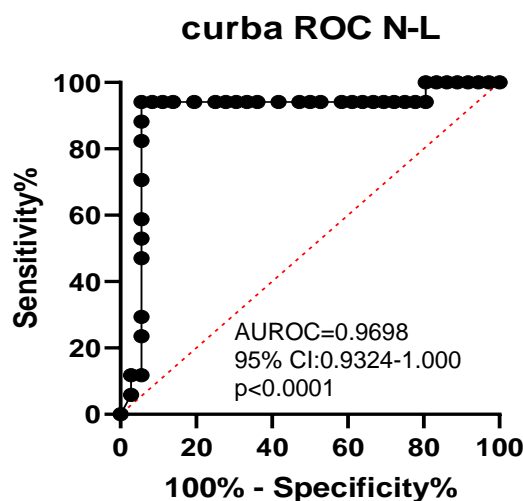


Fig.9. Curba ROC pentru INL

În toate cazurile (n=36, 100%) la pacientele pediatrice cu TAU în calitate de metodă de diagnostic a fost folosită USG, inclusiv cea transabdominală (n=28, 77.8%) și transvaginală (n=8, 22.2%). Din partea TAU s-a depistat un volum marit a ovarului torsionat, volumul mediu fiind de $275.1 \pm 36.3 \text{ cm}^3$ (95% CI: 201.4–348.9). Imagistic ovarul s-a descris ca hipoeogen, cu stroma edemată (n=31, 86.1%) și foliculi situați periferic (n=17, 47.2%) - semne radiologice patognomonice pentru TAU [13,21].

La velocimetria Doppler (n=17, 47.2%) a fost depistat lipsa fluxului sanguin în 12(70.5%) cazuri, inclusiv lipsa fluxului venos și prezența fluxului arterial - 8(66.7%) și lipsa atât fluxului venos cât și a celui arterial - 4(33.3%).

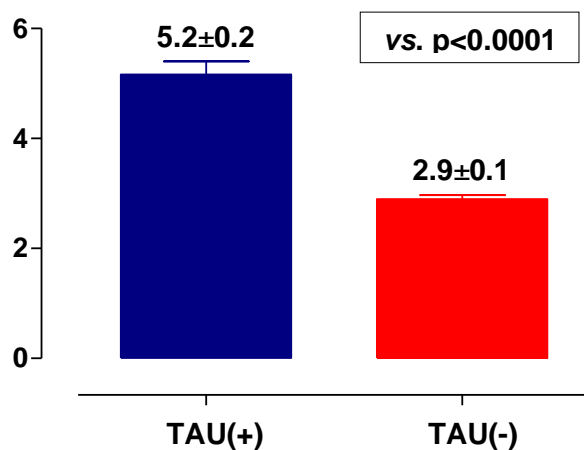


Fig. 10. Punctajul după ICK în prezența și lipsa torsionii (TAU+) și (TAU-)

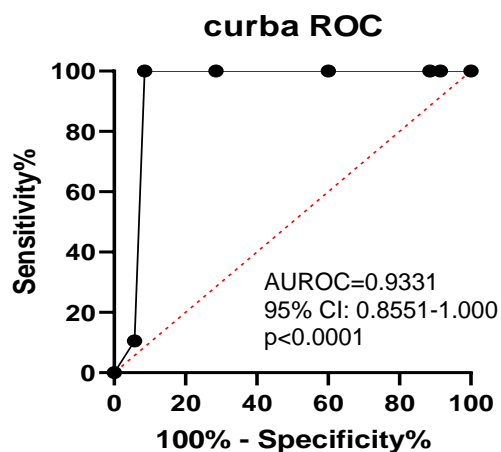


Fig.11. Curba ROC pentru ICK

În timpul validării externe a indicelui compozițional după King A. și coaut., 2014 (ICK) [16], s-a constatat că în grupul cu TAU a existat un număr statistic semnificativ mai mare de puncte în comparație cu grupul fără TAU (Fig.10).

Valoarea informativă a ICK în diagnosticul TAU corespunde categoriei excelente (AUROC > 0.9) pe baza curbelor ROC (**Fig.11**). Valoarea ICK nu depinde de durata bolii (<24 ore vs. > 24 ore) și valoarea acestuia în aceste intervale de timp a fost de 5.2 ± 0.3 vs. 5.1 ± 0.2 ($p > 0,05$), nu depinde de gradul de ischemie indicatorii acestuia fiind pentru gr. I. – 4.8 ± 0.9 vs. gr. II – 4.8 ± 0.7 vs. gr. III – 5.4 ± 0.4 vs. gr. IV- 5.3 ± 0.2 ($p = 0.9045$, test ANOVA) și de gradul de torsiune: unică (180°) – 4.8 ± 0.9 vs. dublă (360°) – 5.1 ± 0.4 vs. triplă (540°) – 5.4 ± 0.4 vs. quadriplă (720°) – 5.1 ± 0.2 ($p = 0.9260$, test ANOVA). Un alt instrument analizat în acest studiu este sistemul de puncte după Bolli P., care prevede principiul „cu cât numărul de puncte este mai mic, cu atât este mai probabil să existe o TAU” [7]. La evaluarea informativității acestui sistem de puncte în diagnosticul TAU, indicatorul AUROC a fost în intervalul de 0.71-0.8 și rezultatul a corespuns categoriei bune. Analiza numărului de puncte Bolli P., în funcție de durata bolii (<24 ore vs. >24 ore), au demonstrat că acest indicator nu diferă semnificativ în grupuri. Rezumând datele privind validarea sistemelor de puncte în TAU, ar trebui de subliniat faptul că cele mai bune rezultate au fost obținute atunci când am utilizat indicii compozit, care includ datele clinice și ultrasonografice.

4. REZULTATELE PRECOCE ȘI LA DISTANȚĂ ALE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL FORMAȚIUNILOR OVARIENE LA COPII ȘI ADOLESCENTE

4.1. Particularitățile tratamentului chirurgical a chisturilor și tumorilor ovariene la copii și adolescente

Tratamentul chirurgical este metoda de elecție în tratamentul tumorilor ovariene (TO) și chisturilor ovariene simptomatice (CO). În pofida succeselor obținute în examenul preoperator cu folosirea metodelor radiologice și ale markerilor oncologici, dezvoltarea tehnicilor operatorii, frecvența ovariectomiilor (salpingoovariectomiilor) în cazul formațiunilor tumorale ovariene benigne este destul de înaltă și variază de la 15 până la 58% [19].

Tabelul 2. Volumul intervențiilor chirurgicale în formațiunile ovariene chistice și tumorale necomPLICATE (n=258)

Volumul intervenției chirurgicale	Caracterul formațiunilor ovariene		
	CO(n=143)	TOB(n=107)	TMO și TOBL (n=8)
chist(tumor)ectomie	133(93%)	87(81.3%)	4(50%)
chist(tumor)ectomie + rezecție ovariană	3(2.1%)	1(0.9%)	-
chist(tumor)ectomie + tubectomie	2(1.4%)	-	1(12.5%)
ovariectomie	2(1.4%)	6(5.6%)	1(12.5%)
salpingoovariectomie	3(2.1%)	13(12.2%)	2(25%)

Notă: CO – chist ovarian, TOB – tumori ovariene benigne, TMO – tumori maligne ovariene, TOBL – tumori ovariene borderline

În limitele acestui studiu din 267 paciente pediatrice cu formațiuni ovariene (n=296), numărul total de CO tratate chirurgical a fost de 158(53.4%), TO – 138(46.6%) cazuri. La 229 (85.8%) paciente intervențiile chirurgicale au fost efectuate pentru CO și TO necomPLICATE, iar în 38(14.2%) – pentru complicații intraabdominale: TAU (n=36), eruperea spontană (n=2). Ca abord chirurgical a fost efectuată laparotomia la 181(67.8%) paciente, laparotomia Phannenstiel – 174(96.1%) și laparotomia mediană în 7(3.9%) cazuri. Repartizarea variantelor intervențiilor chirurgicale în cazul CO și TO necomPLICATE este prezentată în **tabelul 2**. Din numărul total de CO și TO operațiile ovaromenajante au fost efectuate în 231(89.5%) cazuri, iar

(salpingo)ovarectomii la 27(10.4%) paciente. Aspectele tehnice a chist(tumor)ectomiei ideale cu păstrarea maximală a țesutului ovarian la pacientele pediatrice au fost înregistrate în propunerea de raționalizare nr.392, din 12.05.2014 (IMSP IMC). Planul adecvat de disecție permite: (1) păstrarea integrității chistului (tumorii); (2) enuclearea formațiunii ovariene fără micșorarea volumului țesutului ovarian restant cu o hemoragie minimală. Raționalitatea utilizării acestor principii în chistectomiile ovariene au fost menționate și în alte studii analogice [2].

În grupul *teratomelor ovariene mature* (TOM) (n=52) în 46(88.5%) cazuri intervențiile chirurgicale au fost efectuate prin minilaparotomie după Phannenstiel și la 6(11.5%) – cu folosirea tehnologiilor laparoscopice. Trebuie de menționat faptul că OE(SOE), în cazul TOM necomplicate, se efectuau mai des la etapele inițiale ale studiului și operațiile ovaromenajante constituind doar 72.2%, iar începând din a. 2006 și până la finisarea colectării materialului aceste operații au fost efectuate în toate cazurile (24/24, 100%).

În lotul *tumorilor ovariene epiteliale* (TOE) (n=72) intervențiile chirurgicale au fost efectuate în două variante – laparotomia (n=47, 65.3%) și laparoscopia (n=25, 34.7%). În 11(15.3%) cazuri pacientele au fost operate în mod urgent în legătură cu TAU. În grupul pacientelor cu TOE necomplicate (n=41) – în majoritatea cazurilor a fost utilizată laparotomia după Phannenstiel (n=37, 90.2%), iar în 4(9.8%) cazuri incizia mediană din cauza dimensiunilor mari a tumorii. În acest grup statistic veridic mai des ($p<0.0001$) au fost efectuate tumorectomii, decât OE(SOE) și acest raport constituie 32(72.7%) vs. 12(27.3%). În acest studiu CAM a fost întâlnit în 17/132(12.9%) cazuri și au fost prezentate în două variante: (1) formațiuni chistice, unilaterale mari (>8cm) (n=15) și (2) bilaterale, solide cu dimensiunile mai mici de 8cm (n=2). În acest grup au fost efectuate: tumorectomie –13/19(68.4%), salpingoovarectomie –4/19(21.1%) și ovarectomie – 2/19(10.5%). Aspectele tactice în cazul tumorilor ovariene mucinoase au fost înregistrate în propunerea de raționalizare nr. 448 din 06.02.2017 (Institutul Mamei și Copilului).

Endometriomul ovarian (n=12, 8.7%) a fost întâlnit la 11(8.3%) paciente pediatrice, inclusiv endometriom bilateral în cadrul sindromului Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser de tip I. Din șase cazuri de endometriom ovarian, operate prin abord laparotomic, în majoritatea cazurilor au fost efectuate tumorectomii (n=5).

Fibrome/tecome (n=4, 2.9%) au fost întâlnite la 3(2.3%) paciente de vârstă pediatrică, în toate cazurile intervențiile chirurgicale au fost efectuate prin minilaparotomie după Phannenstiel. În 2/4(50%) s-a depistat destul de clar planul disecției dintre tumoare și țesutul ovarian, ce a permis efectuarea operației ovaromenajante.

Tumorile ovariene gigantice sunt un fenomen destul de rar întâlnit și în literatura de specialitate sunt publicate doar cazuri unice [23]. În limitele acestui studiu, din numărul total de paciente pediatrice cu TO (n=132), formațiuni gigantice au fost în 14(10.6%) cazuri. Ca abord chirurgical a fost utilizată laparotomia după Phannenstiel (n=7) și incizia mediană (n=5), iar în 2(14.3%) cazuri au fost efectuate intervenții laparoscopice cu folosirea tehnicii tumorectomiei extracorporale. Operațiile ovaromenajante au fost efectuate la 5(45.5%) paciente din grupul tumorilor ovariene gigantice. Decizia de efectuare a operațiilor ovaromenajante se lua numai în cazul: (1) prezenței planului adecvat de disecție dintre formațiunea tumorală și țesutul ovarian restant; (2) posibilitatea disecției fără compromiterea integrității tumorii ovariene și lăsarea fragmentelor tumorii pe țesutul ovarian restant. Una din complicațiile cele mai grave a tumorilor ovariene gigantice este dezvoltarea sindromului hipertenziei intraabdominale (SHIA) și abdominal compartment syndrome (ACS). În limitele acestui studiu SHIA a fost stabilită în 3/14(21.4%) cazuri din tumorile ovariene gigantice.

Analiza particularităților tratamentului chirurgical a CO (n=158) la copii și adolescente a demonstrat că operațiile ovaromenajante au fost efectuate în 149(94.3%) cazuri, ovariectomii+salpingoovariectomii numai în 9(5.7%) cazuri. Din numărul total de paciente cu CO și TO, chisturile paraovariene au fost întâlnite la 51(19.1%) paciente sau la 54/158(34.2%) din numărul total de CO la aceste paciente. În dependență de abordul chirurgical toate cazurile CPO au fost repartizate în două grupuri: I gr. – intervențiile chirurgicale au fost efectuate cu utilizarea minilaparotomiei după Phannenstiell (n=28, 54.9%) și gr. II – operații miniinvazive cu folosirea tehnologiilor laparoscopice (n=23, 45.1%). După volumul intervențiilor chirurgicale din primul grup cu folosirea abordului laparotomic (29 CPO) au fost efectuate următoarele operații: chistectomie (tumorectomie) - 24(82.8%), chistectomie + tubectomie – 3(10.4%), chistectomie + rezecție ovariană – 1(3.4%) și salpingoovariectomie – 1(3.4%).

TAU la copii și adolescente este considerată drept complicație a CO și TO, determinând des efectuarea ovariectomiei, care din punct de vedere istoric era considerată unica metodă de tratament al acestei patologii [3, 10]. Din 36(13.5%) cazuri de *torsiune ale anexelor uterine* la 27(75%) paciente intervențiile chirurgicale au fost efectuate prin metoda tradițională (laparotomie) și în 9(25%) cazuri au fost folosite tehnologiile laparoscopice. Referitor la direcția torsiunii de anexe a fost stabilit că sumar din ambele părți, statistic veridic mai des ($p<0.0001$) s-a întâlnit torsiunea medială de cât cea laterală și frecvența lor a fost respectiv 31(86.1%) vs. 5(13.9%). Trebuie de menționat că gradele avansate de ischemie ovariană (gr. III și IV) au fost întâlnite statistic veridic mai des ($p<0.05$), de cât cele neexprimate (gr. I și II) și au constituit respectiv 23(63.9%) vs. 13(36.1%). Ovarile cianotice s-au întâlnit statistic veridic mai des ($p=0.0020$) decât cele „albicioase” și necrotice, și raportul lor a constituit respectiv 25(69.4%) vs. 11(30.6%). Efectuarea intervenției chirurgicale în categoria de TAU a fost ghidată de tactica orientată spre efectuarea operațiilor ovaromenajante respectând etapele: (1) evaluarea gradului de torsiune și severității ischemiei ovariene; (2) efectuarea detorsiei pe etape (dozate); (3) efectuarea chist(-tumor)ectomiei cu reconstrucția ovarului. Metoda micșorării maxime a sindromului de I/R în cazul TAU și efectuarea operațiilor ovaromenajante chist(-tumor)ectomiilor cu păstrarea maximală a țesutului ovarian la pacientele pediatrice a fost înregistrată în metoda de raționalizare nr. 393 din 12.05.2014 (Institutul Mamei și Copilului). Pe tot parcursul studiului, operațiile reconstructive în TAU au fost efectuate mai frecvent decât ovar(salpingoovar)ectomiile și frecvența lor a constituit respectiv 22(61.1%) vs. 14(38.9%). Analizând frecvența operațiilor ovaromenajante în dependență de abordul chirurgical a fost stabilit că în cazul laparotomiilor acest indice a fost de 66.7%, iar în cazul laparoscopiilor – 55.6%. În context cronologic trebuie de menționat că elaborarea și introducerea metodologiei de detorsie în cazul TAU a permis statistic veridic ($p=0.0054$) de a mări numărul operațiilor reconstructive de la 35.2% la etapa inițială până la 84.2% – la etapa finală.

4.2. Metodologia intervențiilor laparoscopice în formațiunile ovariene chistice și tumorale la pacientele pediatrice

În limitele acestui studiu intervențiile laparoscopice în cazul CO și TO au fost efectuate în 86(32.2%) cazuri și au fost abordate două variante: (1) intervențiile laparoscopice cu chist(-tumor)ectomii intracorporale (n=63, 73.3%) și (2) tehnologii miniinvazive hibride – chist(-tumor)ectomii extracorporale asistate laparoscopic (n=23, 26.7%).

Indicațiile pentru intervențiile laparoscopice au fost: CO (n=54, 62.8%) și TO benigne (n=32, 37.2%). În 10(11.6%) cazuri operațiile laparoscopice s-au efectuat în legătură cu

complicațiile formațiunilor ovariene, inclusiv TAU (n=9) și ruptura spontană a chistului ovarian în cavitatea abdominală liberă (n=1).

În tot lotul intervențiilor chirurgicale (CLI + CELA) au fost efectuate următoarele intervenții: chist(-tumor)ectomii – 86(94.5%), chist(-tumor)ectomii + tubectomie 1(1.1%) și salpingoovarectomie – 4(4.4%). În 9(10.5%) cazuri s-a efectuat diatermocoaagularea ovarului contralateral. Comparând grupurile de intervenții laparoscopice și cele deschise s-a constatat că frecvența operațiilor ovarmenajante este statistic veridic mai mare ($p<0.01$) atunci când se folosesc tehnologiile minim invazive. Mai mult ca atât, la folosirea tehnologiilor laparoscopice statistic semnificativ ($p<0.0001$) se micșorează durata operației, hemoragia intraoperatorie și durata spitalizării (**Tabelul 3**).

Tabelul 3. Caracteristica comparativă a metodelor tradiționale și miniinvazive în cazul CO/TO la copii și adolescente

Parametrii	Laparotomie (n=181)	Laparoscopie (n=86)	Veridicitatea P
Vârsta (ani)	16.1±0.1 (95% CI:15.78–16.41)	15.9±0.2 (95% CI:15.48–16.34)	p=0.4301*
BMI (kg/m ²)	21.8±0.2 (95% CI :21.31–22.22)	21.9±0.4 (95% CI:21.19–22.65)	p=0.9277*
Dimensiunile CO/TO (cm)	9.4±0.3 (95% CI:8.798–10.11)	8.3±0.4 (95% CI:7.560–9.045)	p=0.0338**
OOM	80.7%	95.6%	p=0.0013
Durata operației (min.)	48.1±1.4 (95% CI:45.29–50.90)	29.5±1.1 (95% CI:27.32–31.82)	p<0.0001
Hemoragia intraoperatorie (ml)	222.5±5.9 (95% CI:210.8–234.2)	65.2±3.4 (95% CI:58.30–72.03)	p<0.0001
Durata spitalizării (zile)	6.6±0.2 (95% CI:6.183–6.928)	4.5±0.2 (95% CI:4.165–4.951)	p<0.0001

Notă:*p>0.05 **p<0.05

În concluzia acestui capitol trebuie de accentuat că: (1) intervențiile laparoscopice în cazul CO/TO la copii și adolescente cu utilizarea inventarului endoscopic standard (pentru adulți) pare un tratament fezabil și sigur din punct de vedere tehnic; (2) tumorile ovariene benigne (inclusiv teratoamele ovariene mature) și TAU nu sunt contraindicații pentru operațiile laparoscopice; (3) în cazul formațiunilor mari și gigantice la pacientele pediatrice este rațional de utilizat metoda CELA; (4) comparând metodele laparotomice și laparoscopice a fost stabilită prioritatea ultimilor prin mai multe cazuri, statistic veridice de operații reconstructive pe ovar, durata mai mică a intervențiilor, hemoragiei intraoperatorii și duratei de spitalizare.

4.3.Caracteristicile histopatologice și profilul imunohistochimic a formațiunilor chistice și tumorale ovariene la copii și adolescente

În pofida succeselor obținute aplicând metodele radiologice de investigație diagnosticul definitiv a formațiunilor ovariene chistice și celor tumorale este posibil numai după examenul histopatologic a preparatelor macroscopice înlăturate, iar în unele cazuri apare necesitatea în studiul imunohistochimic adăugător. În grupul TO mai frecvent s-au întâlnit tumorile ovariene epiteliale - 76(55.1%) cazuri care în jumătatea lor a fost prezentată de chistadenomul seros (CAS).

Al doilea după număr subgrup al TOE au constituit tumorile mucinoase ovariene (TMCO) care au fost identificate în 19(13.8%) cazuri din numărul total de paciente pediatrice cu TO. Trebuie de menționat că TMCO unilaterale s-au întâlnit mai des decât cele bilaterale și au

constituit 15(78.9%) vs. 4(21.1%). Luând în considerație ipoteza despre geneza diferită a TMCO [9] a fost efectuată aprecierea profilului imunohistochimic al acestora cu folosirea anticorpilor monoclonali la citokeratine (CK-7 și CK-20) și CEA.

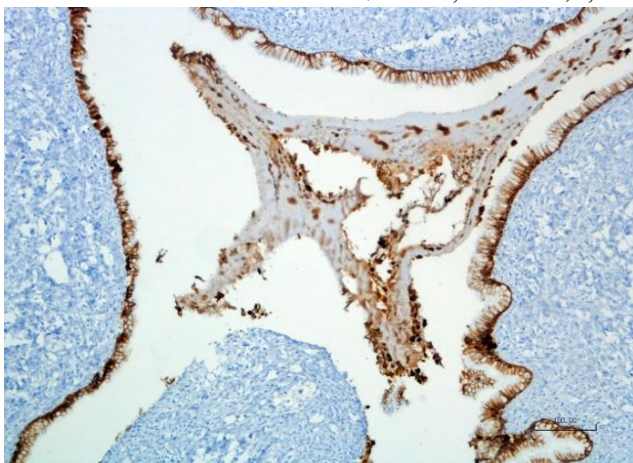


Fig.12. Imunohistochimie: expresie pozitivă a CK-7 în epiteliul CAM (DAB x100)

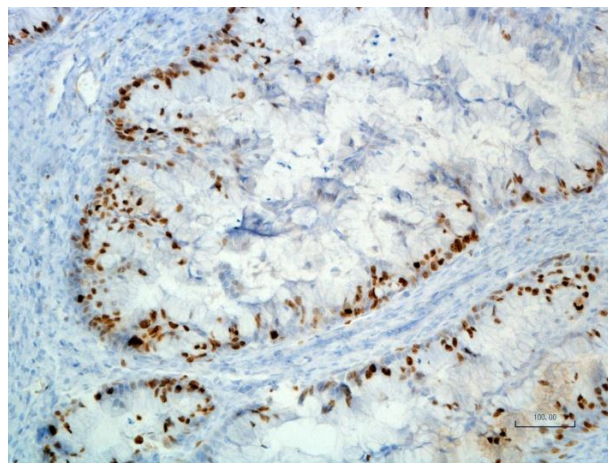


Fig.13. Imunohistochimie: expresie pozitivă a Ki-67 în epiteliul TMCO (DAB x200)

Așa, pentru tumorile ovariene mucinoase primare se determina expresie pozitivă a CK-7 (**Fig. 12**) în membrana (M ++/++) și citoplasma (Cy ++/++) celulelor epiteliale și reacție negativă la CA-20 și CEA. S-a depistat o activitate mitotic scăzută în epiteliul acestor tumori ovariene (**Fig. 13**). Pentru TMCO a fost caracteristică expresia citoplasmatică (Cy ++/++) și membranoasă (M ++/++) pronunțată a CK-20 (**Fig. 14**) și a CEA (**Fig. 15**) și negativă a CK-7 în celulele epiteliale.

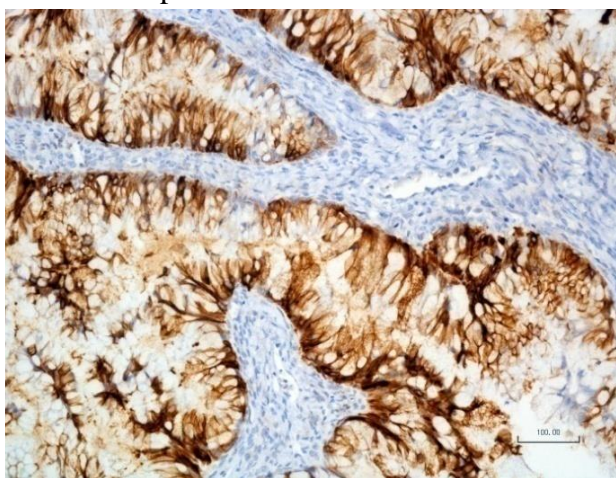


Fig.14. Expresie pozitivă a CK-20 în epiteliul TMCO secundar (DAB x200)

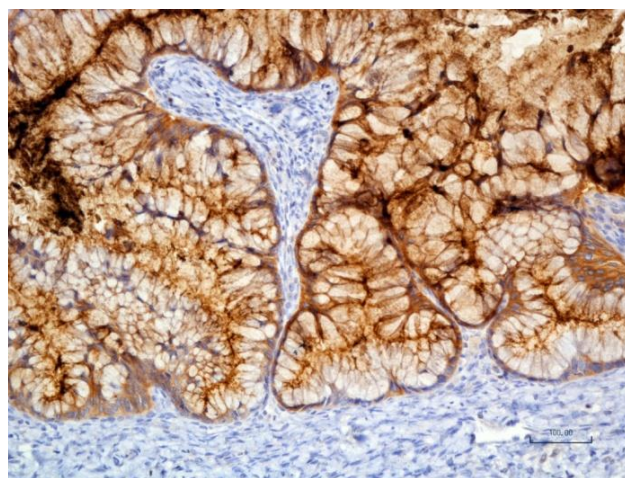


Fig.15. Imunohistochimie: expresie pozitivă a CEA în epiteliul TMCO secundar (DAB x200)

Metoda de diagnostic diferențial a tumorilor ovariene mucinoase primare și secundare prin studiul imunohistochimic cu utilizarea anticorpilor monoclonali specifici a fost înregistrată prin propunerea de raționalizare nr. 443 din 10.02.2016 (IMSP IMC). Acest tip de TMCO trebuie considerate ca tumori metastatice din tumorile apendiculare mucinoase (low-grade appendiceal mucinous neoplasms) și potențial pot fi asociate cu dezvoltarea pseudomixomului cavității abdominale.

Următoarea supgrupă a tumorilor ovariene epiteliale este prezentat de endometrioamele ovariene care au fost identificate în 12(8.7%) cazuri din numărul total de observații a tumorilor ovariene la copii și adolescente. Un grup destul de rar a TOE la pacientele pediatrice sunt

chistadenoamele ovariene papilare care au fost întâlnite în 6(4.3%) cazuri din numărul total de tumori ovariene la copii și adolescente. Cel mai rar printre tumorile ovariene epiteliale s-a constatat chistadenofibromul ovarian care în studiul dat a fost identificat numai într-un caz (0.7%).

Caracteristica componentului lichid a TOM a inclus varianta: mucinoasă (gelatinos) - 27(51.9%), seroasă - 12(23.1%), seroasă semitransparentă - 7(13.5%) și hemoragică - 6(11.5%). Structura componentului solid a macropreparatelor TOM a inclus: component pilos (n=51, 98.1%), material cazeos (n=49, 94.2%) și elemente osteogene și dentare – 7(13.5%). Explorările histologice au relevat bazele structurale ale TOM caracterizate prin structuri micro – macrochistice și platouri mult sau mai puțin solide constituite din diverse țesuturi mature - derivatele celor trei straturi embrionare: ectoderm, mezoderm și endoderm. Tipul țesuturilor și frecvența apariției lor în dependență de stratul embrional în TOM este prezentat în **tabelul 4**.

Tabelul 4. Spectrul țesuturilor morfologice în TOM

Tipul stratului embrionar	Derivatele tisulare	N	%
Țesuturi ectodermice ($\Sigma=128$)	epiteliu scuamos	41	78.8
	keratină	33	63.5
	piele cu anexele pielii	29	55.8
	neuronal	23	44.2
	epiteliu coroid	1	1.9
	epiteliu de tranziție	1	1.9
Țesuturi mezodermice ($\Sigma=156$)	vasculare (sanguine/limfatice)	52	100
	fibro-adipos	52	100
	limfatic	12	23.1
	muscular neted	12	23.1
	mixoid	9	17.3
	dinți	8	15.4
	ostiogene	5	9.6
	ostiocartilagenoase	2	3.8
	hematopoetic	2	3.8
	muscular schiletal	2	3.8
Țesuturi endodermice ($\Sigma=52$)	clustere glandulare chistice	38	73.1
	glandular tiroid	6	11.5
	epiteliu respirator	6	11.5
	epiteliu/mucoasă gastro/intestinal	2	3.8

În structura TO la copii și adolescente al doilea loc după număr îl ocupă tumorile germinogene (n=53, 38.4%) care sunt prezentate în două variante: teratomul ovarian matur (TOM) și teratomul monodermal (epidermoid) care au constituit respectiv 52(37.7%) vs. 1(0.7%).

Tumorile stromale au fost diagnosticate în 4(2.9%) cazuri din numărul total al neoplasmelor ovariene la pacientele pediatrice. În toate cazurile aceste tumori se caracterizau ca formațiuni solide, în secțiune de culoare alb-gălbuie. Din numărul total de TO (n=138) tumorile maligne au fost depistate numai în 3(2.2%) cazuri, inclusiv tumoare din celule granuloase (n=1), tumoare din celulele Sertoli-Leydig (n=1,) și disgerminom (n=1).

Evaluând caracteristicile morfologice ale tumorilor ovariene la pacientele pediatrice trebuie de menționat că în majoritatea cazurilor (n=130, 94.2%) se întâlnesc formațiuni ovariene benigne. Tumorile maligne, borderline și tumorile mucinoase secundare cu potențial malign scăzut au constituit numai 8(5.8%) cazuri. Analizând structura histologică a chisturilor

ovariene au fost stabilite următoarele subcategorii: chisturi foliculare (n=81, 50.6%), paraovariene (n=53, 33.1%), seroase (n=20, 12.5%), chist a corpului galben (n=4, 2.5%) și chisturi parazitare (echinococ) (n=2, 1.3%).

4.4. Rezultatele tardive al tratamentului chirurgical a formațiunilor chistice și tumorale ovariene la copii și adolescente

În limitele acestui studiu au fost urmărite rezultatele postoperatorii tardive la 205(76.8%) paciente, dintre care 170(82.9%) – după OOM și 35(17.1%) – după OE(SOE). Grupul pacientelor cu OOM urmărite în perioada postoperatorie la distanță a inclus CO (n=99) și TOB (n=71), iar durata medie de supraveghere a constituit 71.1 ± 3.3 luni (95% CI:64.51-77.60). Numărul total de recidive a formațiunilor ovariene a fost de 9(5.3%) cazuri și în grupul CO acest indice a fost mai mic decât în grupul TOB și a constituit respectiv 4(4.1%) vs. 5(7.1%). Prognozarea recidivelor CO și TOB după OOM prin metoda unanim acceptată Kaplan–Meier presupune potențiala apariție a formațiunilor ovariene ipsilaterale la $\approx 16\%$ din paciente la o distanță de unsprezece ani după operația primară.

Durata apariției recidivei după OOM a fost mai îndelungată în grupul CO decât în TO și a constituit respectiv – 30.1 ± 14.7 luni vs. 17.1 ± 2.8 luni, diferența fiind neveridică ($p=0.6228$). Rezultatele *de facto* obținute în cadrul recidivelor CO și TO după OOM sunt în deplină concordanță cu datele obținute după prognozarea prin metoda Kaplan–Meier.

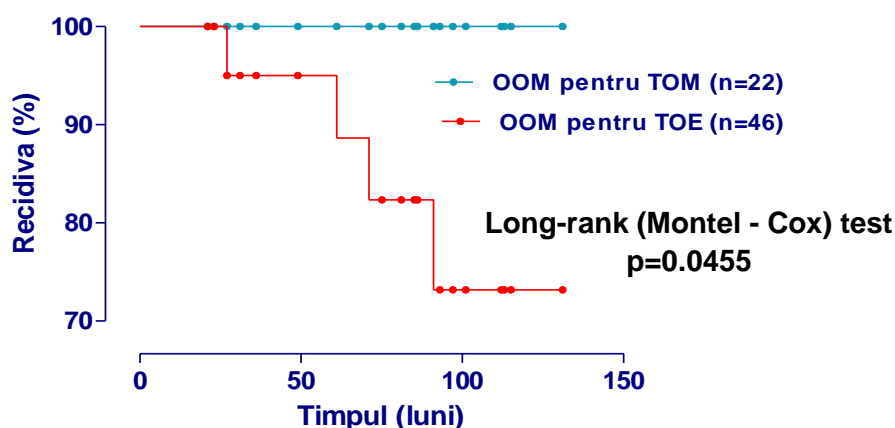


Fig. 16 Prognozarea recidivei TOB după OOM în grupul TOM vs. TOE (după metoda Kaplan–Meier)

Recidivele TO au fost observate numai în lotul tumorilor epiteliale (n=5, 10.8%) și au fost prezentate de CAM (n=3) și endometriome (n=2). În grupul TOM recidive după OOM nu au fost fixate (*zero*). În prognozarea recidivelor TO în aceste grupe a fost stabilită o diferență statistic veridică ($p < 0.05$) în indicele DFS - *disease free survival* (**Fig. 16**). În limitele acestui studiu, în perioada postoperatorie tardivă, formațiuni metacrone în ovarul contralateral au fost fixate în 21(10.2%) cazuri pe o perioadă de 28.7 ± 3.9 luni (95% CI:20.58-36.85).

CONCLUZII GENERALE

1. În majoritatea cazurilor de CO și TO (88.8%), s-au atestat manifestări clinice concludente (dureri pelvine - 100%), mărirea volumului abdomenului (9.6%), dereglări de micție (1.7%), din contra, la 11.2% dintre copii și adolescente, patologia a evaluat asimptomatic, fiind depistată incidental la examenul USG ($p < 0.0001$).
2. Rezultatele studiului ecografic a CAM depășesc CAS atât după diametrul maximal ($p > 0.05$) și volumul ($p < 0.05$) al tumorii, cât și după indexul „morfologic” ultrasonografic ($p < 0.0001$). În cadrul stratificării TOM au fost observate preponderent clasele B și C comparativ cu A și D ($p < 0.0001$). La compararea frecvenței de apariție a claselor B și C, diferențele s-au dovedit a fi la limită ($p = 0.006$).
3. Pentru stratificarea TO conform criteriilor imagistice suplimentare, este oportună utilizarea markerilor tumorali, fiind luate în considerare rezultatele fals pozitive înregistrate în studiul prezent (pentru CA -125 în 9.4%, CA 19-9 în 6.9% și AFP în 5.4%).
4. TAU s-a caracterizat preponderent prin rotație medială (86.1%) vs. laterală (13.9%) din ambele părți, fiind rațională efectuarea detorsiei dozate pentru a nivela sindromul de I/R și efectuarea ulterioară a operațiilor ovarmenajante chist-(tumor)ectomie cu păstrarea maximală a țesutului ovarian, ce a influențat creșterea semnificativă a ratei intervențiilor de păstrare a ovarelor de la 35.2% până la 84.2% cazuri ($p = 0.0054$).
5. TO la copii și adolescente au fost prezentate preponderent de neoplasme benigne (94.2%), dintre care au predominat neoplasmele ovariene epiteliale (55.1%) și germinogene (38.4%). Tumorile maligne, limitrofe și mucinoase secundare cu potențial malign scăzut au constituit 5.8% cazuri. CAM se caracterizează prin profil imunohistochimic - CK 7+/CK 20-/CEA- și CK 20+/CEA+/CK 7- pentru CAM secundare.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Lipsa unui marker tumoral specific pentru stratificarea preoperatorie a TO la copii și adolescente, și determinarea volumului intervenției chirurgicale dictează necesitatea respectării următoarelor principii: (1) utilizarea unui panou larg de markeri tumorali (CA-125, AFP, β -hCG, LHD, CEA, CA 19.9); (2) markerii tumorali în combinație cu datele imagistice (USG, TC, IRM) pentru diagnosticul diferențial al TO benigne și maligne; și (3) nivelul serologic al markerilor tumorali nu poate fi considerat desinestătător un factor în decizia finală despre volumul intervenției chirurgicale.
2. Raționalitatea utilizării TC și IRM într-un algoritm de diagnostic preoperator pentru TO la copii și adolescente se datorează avantajelor acestor metode și permite: (1) stratificarea

precisă a formațiunilor chistice și tumorale ale ovarelor la copii și adolescente – dimensiune, pattern radiologic și prezența componentei solide (benigne vs. maligne); (2) aprecierea metodei de intervenție chirurgicală (laparotomie vs. laparoscopie); (3) alegerea abordului chirurgical (Pfannenstiel vs. laparotomia mediană); (4) planificarea volumului intervenției chirurgicale (chistectomie vs. ovariectomie).

3. În aspect tehnic etapa de disecție a stratului cortical la limita dintre formațiunea asemănătoare tumorii și țesutul ovarian residual este considerată fundamental și permite: (1) să nu se încalce integritatea chistului sau TO (2) asigură enuclearea formațiunii ovariene fără a reduce volumul de țesut ovarian residual și cu pierderi minime de sânge.
4. Intervenția chirurgicală pentru TAU la pacientele pediatrice, este inițiată prin detorsiunea dozată sub controlul vizual al restabilirii fluxului sanguin ovarian, urmată de tumor-(chist)ectomie ideală, raționamentul fiind determinat de: (1) absența complicațiilor după detorsiunea dozată; (2) incidența scăzută a TMO la copii și adolescente și (3) păstrarea maximă a funcției fertile.
5. Efectuarea intervențiilor laparoscopice pentru chisturi și TO la copii și adolescente presupune respectarea următoarelor principii: (1) utilizarea fezabilă și sigură a echipamentului endoscopic standard (pentru pacienții adulți); (2) menținerea nivelului de pneumoperitoneu la 8-10 mmHg pentru copii și 10-15 mm Hg la adolescente; (3) TO benigne (inclusiv TOM) și TAU nu sunt o contraindicație pentru intervențiile laparoscopice; (4) pentru formațiunile ovariene mari și gigante, se recomandă tehnica CELA (*ex vivo*); (5) evidențe clare ale avantajelor pentru intervențiile laparoscopice vs. laparotomice, printr-un inclusiv o durată mai scurtă a intervenției chirurgicale, hemoragia intraoperatorie și durata spitalizării.
6. Intervențiile chirurgicale pentru CAM, presupun respectarea următoarelor postulate: (1) prevenirea exteriorizării conținutului în cavitatea abdominală liberă; (2) debridarea minuțioasă a cavității abdominale și lavajul cu 10% povidone iodine în cazul exteriorizării conținutului; (3) revizia vizuală și palpatorie a apendicelui; (4) completarea intervenției cu apendicectomie în cazul CAM secundar.
7. În cazul CAM secundar, sunt necesare studii imunohistochimice, folosind anticorpi monoclonali pentru a determina expresia citokeratinelor (CK7, CK20) și CEA în celulele tumorale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников у детей и подростков (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2016. Т. 22. № 2. С. 73-77.

2. Abbas PI, Dietrich JE, Francis JA, Brandt ML. Ovarian-sparing surgery in pediatric benign ovarian tumors. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(5):506-10.
3. Adeyemi-Fowode O, McCracken KA. Adnexal torsion. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31(4):333-338.
4. Amies Oelschlager AM, Gow KW. Management of large ovarian neoplasms in pediatric and adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016 ;29(2):88-94.
5. Aydin BK, Saka N, Bas F, Yilmaz Y, et al. Evaluation and treatment results of ovarian cysts in childhood and adolescence: a multicenter, retrospective study of 100 patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(4):449-455.
6. Bertozzi M, Esposito C, Vella C, Briganti V, et al. Pediatric ovarian torsion and its recurrence: a multicenter study. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(3):413-417.
7. Bolli P, Schädelin S, Holland-Cunz S, Zimmermann P. Ovarian torsion in children: Development of a predictive score. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(43): e8299.
8. Bronstein ME, Pandya S, Snyder CW, Shi Q. A meta-analysis of B-mode ultrasound, Doppler ultrasound, and computed tomography to diagnose pediatric ovarian torsion. *Eur J Pediatr Surg.* 2015;25(1):82-6.
9. Brown J, Frumovitz M. Mucinous tumors of the ovary: current thoughts on diagnosis and management. *Curr Oncol Rep.* 2014;16(6):389.
10. Childress KJ, Dietrich JE. Pediatric ovarian torsion. *Surg Clin North Am.* 2017;97(1):209-221.
11. Dasgupta R, Renaud E, Goldin AB, Baird R, et al. Ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2018;53(7):1387-1391.
12. Feng JL, Lei T, Xie HN, Li LJ, Du L. Spectrums and outcomes of adnexal torsion at different ages. *J Ultrasound Med.* 2017;36(9):1859-1866.
13. Gonzalez DO, Minneci PC, Deans KJ. Management of benign ovarian lesions in girls: a trend toward fewer oophorectomies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(5):289-294.
14. Hanafy AK, Mujtaba B, Yedururi S. Imaging in pediatric ovarian tumors. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(2):520-536.
15. Jeoung HY, Choi HS, Lim YS, Lee MY, et al. The efficacy of sonographic morphology indexing and serum CA-125 for preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors in patients after operation with ovarian tumors. *J Gynecol Oncol.* 2008;19(4):229-35.
16. King A, Keswani S, Biesiada J, Breech L. The utility of a composite index for the evaluation of ovarian torsion. *Eur J Pediatr Surg.* 2014;24(2):136-40.
17. Lawrence AE, Minneci PC, Deans KJ. Ovary-sparing surgery for benign pediatric ovarian masses. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(3):386-390.
18. Lawrence AE, Fallat ME, Hewitt G, et al. Midwest Pediatric Surgery Consortium. Understanding the value of tumor markers in pediatric ovarian neoplasms. *J Pediatr Surg.* 2020;55(1):122-125.
19. Łuczak J, Bałaj M. Selecting treatment method for ovarian masses in children - 24 years of experience. *J Ovarian Res.* 2017;10(1):59.
20. Madenci AL, Levine BS, Laufer MR, Boyd TK, et al. Preoperative risk stratification of children with ovarian tumors. *J Pediatr Surg.* 2016;51(9):1507-12.
21. Schwartz BI, Huppert JS, Chen C. Creation of a composite score to predict adnexal torsion in children and adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31(2):132-137.

22. Spinelli C, Pucci V, Buti I, Liserre J, et al. The role of tumor markers in the surgical approach of ovarian masses in pediatric age: a 10-year study and a literature review. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1766-73.
23. Yi SW. Minimally invasive management of huge ovarian cysts by laparoscopic extracorporeal approach. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2012;21(6):429-34.

INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE LA TEMA TEZEI.

- **Articole în reviste științifice peste hotare**

- ✓ **Articole în reviste din străinătate recenzate**

1. Mișina A., Madan D., **Harea P.** Tratatamentul laparoscopic al formațiunilor chistice ovariene la copii și adolescente. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2015, vol. 50, nr. 2, (suppl. 1), p. 66-70. ISSN 0041-6940

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **Articole în reviste de categoria B**

2. Ciobanu V., Mișina A., **Harea P.**, Petrovic V., Cuțitari I. Disgerminom ovarian la adolescentă cu sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. *Moldovan Journal of Health Science*. 2018, nr. 2(16), p. 82-89. ISSN 23451-6705
3. Mișina A., **Harea P.**, Petrovici V. Fibromele și tecomele ovariene la pacientele pediatrice. *Buletin de Perinatologie*. 2018, nr. 5(81), p. 29-35. ISSN 1810-5289
4. Mișina A., **Harea P.**, Madan D., Fuior-Bulhac L., Petrovici V. Cistadenom seros paraovarian boderline la adolescentă. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2018, nr. 4(17), p. 90-97. ISSN 2345-1467
5. Gudumac E., Mișina A., **Harea P.**, Fuior-Bulhac L., Petrovici V. Diagnosticul și tratamentul chirurgical a chisturilor paraovariene la copii și adolescente. *Arta Medica*. 2019, nr.2(71), p. 17-22. ISSN 1810-1852
6. **Harea P.** Tumorile ovariene gigantice la copii și adolescente. *Buletin de Perinatologie*. 2019, nr. 4(85), p.25-31. ISSN 1810-5289
7. Mișina A., **Harea P.**, Fuior-Bulhac L., Petrovici V. Tumorile ovariene stromale: analiza a 23 cazuri consecutive. *Buletin de Perinatologie*. 2020, nr. 1(86), p.126-132. ISSN 1810-5289
8. Mișina A., **Harea P.**, Petrovici V., Mișin I. Leiomiom ovarian: histogeneza, diagnosticul și tratamentul chirurgical. *Arta Medica*. 2020, nr. 2(75), p.19-24. ISSN 1810-5289

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice internaționale**

9. Madan D., Mishina A., **Harea P.**, Mishin I. Mucinous cystadenoma of the ovary in a young patient. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2014, vol. 49, nr. (suppl. 1), p. A107 (P-56). ISSN 0041-6940
10. Madan D., Mishina A., **Harea P.** Pediatric ovarian dermoid cysts: one-center experience. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2014, vol. 49, nr. (suppl. 1), p.A-108 (P-57). ISSN 0041-6940
11. Madan D., Mishina A., **Harea P.**, Mishin I. Surgical treatment of ovarian masses in children and adolescents. *Al XVI-lea Congres Național al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România*. 2014, Cluj-Napoca. Volum Rezumate. p. 137-138. (P13).

12. Мишина А.Е., **Харя П.Н.**, Мадан Д.И. Синдром внутрибрюшной гипертензии при гигантских опухолях яичников у детей и подростков. *Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневецкого*. 2018, №1. с.209. ISSN 2075-6895
13. **Harea P.**, Mișina A., Madan D., Cuțitari I. Chisturile și tumorile ovariene gigante la copii și adolescente. *Al VI-lea Congres al Societății de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie din România. Ginecologia.ro Journal*. 2018, Anul VI, nr. 20(2), p.32. ISSN 2344-2301
14. Мишина А.Е., **Харя П.Н.**, Мадан Д.И. Диагностика и хирургическое лечение опухолей яичников у детей и подростков. *XXXI Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний»*. 2018, Москва. Тезисы докладов. с.148-149.
15. Mișina A., **Harea P.**, Cuțitari I., Madan D., Fuior-Bulhac L., Petrovici V. Tumorile ovariene epiteliale la pacientele pediatrice. *Congresul Național al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România*. 2018, Iași. Volum de Rezumate. p. 101.
16. **Harea P.**, Mișina A., Fuior-Bulhac L., Petrovici V., Cernat M. Tumorile ovariene la pacientele pediatrice. *Conferențele Institutului Regional de Oncologie Iași*. 2018, Volum de Rezumate (vol.7). p.364-366.
17. **Харя П.Н.** Гигантские опухоли и кисты яичников у детей и подростков. *XIII Международный Конгресс по Репродуктивной Медицине*. 2019, Москва. Материалы конгресса. с.346-347.
18. **Harea P.**, Mișina A., Fuior-Bulhac L. Chisturile paraovariene la pacientele pediatrice. În: *Al VII-lea Congres al Societății de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie din România*. Tîrgu Mureș. 2019, Ginecologia. ro Journal. Anul VII, nr. 23(1). Supl.1. p.50. ISSN 2344-2301
19. Мишина А.Е., **Харя П.Н.**, Мадан Д.И. Лапароскопическое лечение доброкачественных образований яичников у детей и подростков. *Альманах Института хирургии имени А.В.Вишневецкого*. 2019, №1, с.56-57. ISSN 2075-6895
20. **Харя П.Н.**, Мишина А.Е., Гудумак Е.М., Берник Ж.В., Тагадюк О.К., Лазэр К.В. Перекрут придатков матки у детей и подростков. *XXXII Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний»*. 2019, Москва. Материалы конгресса. с.98-99. ISBN 978-5-906484-42-0
21. **Харя П.**, Мишина А., Харя А., Добрева К., Фуйор Л., Петрович В. Стромальные опухоли яичников. *XV Международный Конгресс по Репродуктивной Медицине*. 2021, Москва. Материалы конгресса. с.193-194. ISBN 978-5-906484-60-4
 - **Rezumate/abstracte/teze în lucrările congreselor și conferințelor științifice naționale cu participare internațională**
22. Misina A., **Harea P.**, Madan D., Fuior-Bulhac L., Cutitari I. Ovarian mucinous cysts in childrens and adolescents. *The IVth National Congress of Radiology and Medical Imaging. The Moldovan Medical Journal. Special Edition*. 2018, p.60-61. ISSN 2537-6373
23. Mișina A., **Harea P.**, Madan D., Fuior-Bulhac L., Petrovici V. Tumorile ovariene benigne la pacientele pediatrice: analiza a 124 cazuri consecutive. *Buletin de Perinatologie*. 2018, nr. 3 (supl.79), p.36-37. ISSN 1810-5289
24. Mișina A., Gudumac E., **Harea P.**, Bernic J. Torsiunea anexelor uterine la copii și adolescente. *Arta Medica*. 2019, nr. 3(72), (ediție specială), p.153-154. ISSN 1810-5289

25. **Harea P.**, Scerbatiuc-Condur C. Ovarian tumors in Mayer – Rokitansky – Küster - Hauser: a case series. *8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. 2020, Chisinau. Abstrac Book. p.174-175 (nr.191).
26. **Harea P.**, Scerbatiuc-Condur C. Borderline paraovarian serous cystadenoma at adolescent patient: case report. *8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. 2020, Chisinau. Abstract Book. p.188-189 (nr.206).
27. Mișina A., **Harea P.** Tratatamentul laparoscopic a formațiunilor ovariene la pacientele pediatrice. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu*. 2020, Chișinău. Abstract Book. p.601.
 - **Brevete de invenții, certificate de înregistrare**
28. Mișina A., Gudumac E., **Harea P.**, Fuior-Bulhac L., Petrovici V. Chisturile paraovariene la copii și adolescente. Particularitățile diagnosticării și tratamentului chirurgical. Seria O Nr.6591 din 26.05.2020
29. Mișina A., Gudumac E., **Harea P.** Tumorile ovariene gigantice la copii și adolescente. Particularitățile diagnosticului radiologic, tratamentului chirurgical și caracteristicile morfologice. Seria O Nr.6592 din 26.05.2020

Distincții:

Diplome de gr. I pentru prezentările Poster:

La al VI-lea Congres al Societății de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie (București, 2018);

1st International Congress of Gynecological Oncology (București, 2020).

Adnotare

Patricia Harea **"Diagnosticul și tratamentul chirurgical al formațiunilor chistice și tumorale ovariene la copii și adolescente"**. Teza pentru obținerea gradului științific de doctor în științe medicale, Chișinău, 2022. Teza cuprinde introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, 21 tabele, 133 figuri. Se atașează indicele bibliografic cu 295 surse. La tema tezei au fost publicate 27 de lucrări științifice.

Cuvintele-cheie: copii, adolescenți, chisturi ovariene, tumori benigne, maligne, tumori ovariene, torsiune ovariană, ischemia/reperfuzie, markerii tumorali, ultrasonografie, Doppler, tomografie computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică, tratament chirurgical, chistectomie laparoscopică, chirurgia ovaromenajantă.

Domeniul de studiu: 321-15 – obstetrică și ginecologie

Scopul lucrării: Ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical în formațiunile chistice și tumorale ovariene la copii și adolescente, în baza optimizării managementului diagnostico-curativ cât și a estimării rezultatelor tratamentului precoce și la distanță.

Obiectivele lucrării: (1) studierea particularităților manifestărilor clinice în formațiunile chistice și tumorale ovariene la copii și adolescente; (2) determinarea particularităților imagistice ale formațiunilor chistice și tumorale ale ovarelor la pacientele pediatrice; (3) aprecierea informativității markerilor tumorali în diagnosticul formațiunilor tumorale ovariene la copii și adolescente; (4) evaluarea și perfecționarea aspectelor tehnice ale operațiilor organomenajante laparoscopice și clasice în cazul formațiunilor chistice și tumorale ovariene la pacientele pediatrice, inclusiv și în torsiunile anexelor uterine; (5) studierea structurii morfologice și profilului imunohistochimic a formațiunilor chistice și tumorale ovariene la copii și adolescente.

Noutatea și originalitatea a rezultatelor obținute: A fost dovedit că în cazul TAU este justificată efectuarea detorsiei (etapate) pentru nivelarea sindromului de I/R cu efectuarea operațiilor ovaromenajante chist-(tumor-)ectomiilor cu păstrarea maximală a țesutului ovarian la pacientele pediatrice. A fost studiat profilul imunohistochimic (CK-7, CK-20, CEA) în TMCO. În premieră s-a demonstrat că la examenul histopatologic a TOM la pacientele pediatrice mai frecvent se determinau țesuturile stratului mezodermal, de cât a stratului ectodermal și endodermal.

Problema științifică soluționată: constă în formarea abordurilor metodologice raționale în diagnosticul, stratificarea și tratamentul chirurgical optimal al chisturilor și tumorilor ovariene la copii și adolescente îndreptată spre efectuarea maximală a intervențiilor ovaromenajante și păstrarea funcției reproductive.

Semnificația teoretică: Este fundamentată importanța metodelor radiologice în stratificarea preoperatorie a TE la copii și adolescente. Este prezentată compoziția elementară a structurilor osteo-dentare ale TOM în baza microscopiei electronice de scanare (raster), urmată de microanaliza spectrală cu raze X a substanței solide folosind metoda spectroscopiei energodispersivă cu raze X.

Valoarea aplicativă a lucrării: Sunt argumentate și formulate principiile de bază ale diagnosticului și tratamentului chirurgical al CO și TO la copii și adolescente. Sunt detaliat elucidate rezultatele utilizării markerilor oncologici (AFP, CA 125, CEA și CA 19.9) în perioada preoperatorie în CO și TO la copii și adolescente, precum și frecvența rezultatelor fals-negative și fals-pozitive. Detaliat sunt descrise aspectele intervențiilor ovaromenajante în cazul CO și TO benigne. Sunt prezentate aspectele tehnice ale intervențiilor chirurgicale în cazul formațiunilor ovariene de volum la pacientele pediatrice inclusiv în TAU, formațiunilor ovariene gigantice (>15 cm), tumorilor ovariene mucinoase, chisturilor paraovariene și parazitare etc. Sunt elucidate etapele operațiilor cu folosirea tehnologiilor laparoscopice, precum și tumor-(chist-)ectomiile extracorporale laparoscopice asistate.

Implementarea rezultatelor științifice: În baza acestui studiu au fost implementate noi metode de tratament a chisturilor și tumorilor ovariene la copii și adolescente în secțiile de ginecologie chirurgicală, secția de ginecologie pediatrică, secția chirurgie pediatrică urgentă al IMSP Institutul Mamei și Copilului (Chișinău, Republica Moldova) și în procesul didactic a Departamentului Obstetrică și ginecologie, disciplina obstetrică și ginecologie, catedrei chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică a Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. În baza rezultatelor studiului au fost obținute 2 drepturi de autor și 10 acte de implementare în practica medicală.

Резюме

Харя Патриция «**Диагностика и лечение кистозных и опухолевидных образований яичников у детей и подростков**». Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2021. Диссертация состоит из введения, 4 глав, синтеза полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, 21 таблицы, 133 рисунков. Библиография включает 295 источников. По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ.

Ключевые слова: дети, подростки, кисты яичников, доброкачественные, злокачественные, опухоли яичников, перекрут яичника, ишемия/реперфузия, онкомаркеры, ультразвук, доплер, компьютерная томография, магнитно-ядерная томография, хирургическое лечение, лапароскопическая кистэктомия, органосохраняющие операции.

Область исследования: 321.15 – акушерство и гинекология

Цель работы: Улучшение результатов хирургического лечения кистозных образований и опухолей яичников у детей и подростков на основании оптимизации лечебно-диагностического менеджмента, а также оценки ближайших и отдаленных результатов лечения.

Задачи исследования: (1) изучить клинические манифестации кистозных образований и опухолей яичников у детей и подростков; (2) установить радиологические особенности кистозных образований и опухолей яичников у педиатрических пациентов; (3) определить информативность онкомаркеров при кистах и опухолях яичников у детей и подростков; (4) разработать и улучшить технические аспекты лапароскопических и традиционных органосохраняющих вмешательств при кистозных образованиях и опухолях яичников у педиатрических пациентов, включая и перекруты придатков матки; (5) определить морфологическую структуру и иммуногистохимический профиль кистозных образований и опухолей яичников у детей и подростков.

Новизна и оригинальность исследований: Доказано, что при ППМ целесообразно выполнение дозированной (позапной) деторсии для нивелирования I/R синдрома и выполнения органосохраняющих вмешательств кист-(тумор-)эктомии с максимальным сохранением ткани яичника у педиатрических пациенток. Изучен иммуногистохимический профиль (СК-7, СК-20, СЕА) при МОЯ. Впервые продемонстрировано, что при гистопатологическом исследовании ЗТЯ у педиатрических пациенток чаще отмечены ткани мезодермального слоя, чем ткани эктодермального и эндометриального слоев.

Решенная научная проблема: состоит в создании методологии рациональных подходов в диагностике, стратификации и оптимальном хирургическом лечении кист и опухолей яичника у детей и подростков направленной на максимальное выполнение органосохраняющих вмешательств и сохранения репродуктивной функции.

Теоретическая значимость: Обоснована важность радиологических методов в предоперационной стратификации ОЯ у педиатрических пациенток. Представлен элементный состав костно-дентальных структур ЗТЯ на основании сканирующей (растровой) электронной микроскопии с последующим рентгено-спектральным микроанализом твёрдого вещества с использованием метода энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии.

Практическая значимость: Аргументированы и сформулированы основные принципы диагностики и хирургического лечения КЯ и ОЯ у детей и подростков. Подробно описаны результаты использования онкомаркеров (AFP, СА 125, СЕА и СА 19.9) в предоперационном периоде при КЯ и ОЯ у детей и подростков, а так же представлена частота фальс-негативных и фальс-позитивных результатов. Детально описаны технические аспекты оварио-сохраняющих вмешательств при доброкачественных ОЯ и КЯ. Представлены технические аспекты оперативных вмешательств при объемных образованиях яичника у педиатрических пациенток в т.ч. при ППМ, гигантских (>15 см) образованиях яичника, муцинозных опухолях яичника, параовариальных и паразитарных кистах и т.д. Описаны этапы операций с использованием лапароскопических технологий, а так же лапароскопически-ассистированных экстракорпоральных тумор-(кист-)эктоми.

Внедрение научных результатов: На основании данного исследования внедрены новые методы диагностики и лечения кист и опухолевидных образований яичников у детей и подростков в отделениях оперативной гинекологии, детской гинекологии, детской срочной хирургии Института матери и ребенка (г.Кишинев, Республика Молдова), а также в педагогическом процессе Департамента Акушерства и гинекологии и кафедры детской хирургии, ортопедии и анестезиологии Университета медицины и фармации им. Н.Тестемицану. По результатам исследования получены 2 авторских права и 10 актов по внедрению в медицинскую практику.

Summary

Patricia Harea "**Diagnosis and surgical treatment of ovarian cysts and tumors in children and adolescents**". Thesis for obtaining degree of candidate of medical sciences, Chisinau, 2022. The thesis includes introduction, 4 chapters, synthesis of results, general conclusions, practical recommendations, 21 tables, 133 figures. The bibliographic index with 295 sources. On the topic of the thesis, 27 scientific papers were published.

Keywords: children, adolescents, ovarian cysts, benign, malignant tumors, ovarian tumors, ovarian torsion, ischemia / reperfusion, tumor markers, ultrasonography, Doppler, computer tomography, magnetic resonance imaging, surgical treatment, laparoscopic ovarian cystectomy, organ-preserving surgery.

Field of study: 321-15 - obstetrics and gynecology

Aim of the study: Improving the results of surgical treatment in ovarian cysts and tumor formations in children and adolescents, based on optimizing diagnostic-curative management and estimating early and late results of the treatment.

The objectives of the study: (1) to study the particularities of clinical manifestations of cysts and ovarian tumor formations in children and adolescents; (2) determination of the imaging features of the cysts and ovarian tumor formations in pediatric patients; (3) assessment of the informativeness of tumor markers in the diagnosis of ovarian tumor formations in children and adolescents; (4) evaluation and improvement of the technical aspects of laparoscopic and classical organ-sparing operations in the case of cystic and ovarian tumor formations in pediatric patients, including in torsions of the uterine adnexas; (5) to study the morphological structure and immunohistochemical profile of ovarian cysts and tumor formations in children and adolescents.

Novelty and originality of the results obtained: It has been proven that it is expedient to perform dosed (staged) detorsion in AT to avoid the I/R syndrome and perform organ-preserving interventions of cyst-(tumor-)ectomy with maximum preservation of ovarian tissue in pediatric patients. The immunohistochemical profile (CK-7, CK-20, CEA) in MOC was studied. It has been demonstrated for the first time that in histopathological examination of MOT in pediatric patients, tissues of the mesodermal layer are more often noted than tissues of the ectodermal and endodermal layers.

Scientific problem solved: is to create a methodology for rational approaches to the diagnosis, stratification and optimal surgical treatment of ovarian cysts and tumors in children and adolescents aimed at the maximum implementation of organ-preserving interventions and the preservation of reproductive function.

Theoretical significance: The importance of radiological methods in the preoperative stratification of OC in pediatric patients is substantiated. The elemental composition of the bone-dental structures of the MOT is presented on the basis of scanning (raster) electron microscopy followed by X-ray spectral microanalysis of a solid substance using the energy-dispersive X-ray spectroscopy method.

Applicative value of the paper: The basic principles of diagnostics and surgical treatment of OC and OT in children and adolescents are argued and formulated. The results of the use of oncomarkers (AFP, CA 125, CEA and CA 19.9) in the preoperative period for OC and OT in children and adolescents are discussed in detail, as well as the frequency of false-negative and false-positive results. The technical aspects of ovaro-sparing interventions for benign OT and OC are described in detail. The technical aspects of surgical interventions for ovarian masses in pediatric patients, incl. with AT, giant (>15 cm) ovarian masses, ovarian mucinous tumors, paraovarian and parasitic cysts, etc. The stages of operations using laparoscopic technologies, as well as laparoscopically-assisted extracorporeal tumor-(cyst-)ectomy are consecrated.

Implementation of scientific results: Based on this study, new methods of treatment of pediatric patients with ovarian cysts and tumors were implemented in the surgical gynecology departments, Pediatric gynecology department, Urgent pediatric surgery department of IMSP Mother and Child Institute (Chisinau, Republic of Moldova) and in the teaching process of the Department of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics and Gynecology, Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Anesthesiology of the University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitsanu". Based on the results of the study, 2 copyrights and 10 acts of implementation into medical practice were obtained.