

GUZY JAJNIKA U DZIECI – ASPEKTY KLINICZNE I BADANIA EKSPERYMENTALNE

STRESZCZENIE

Guzy jajnika u dzieci obejmują szeroki zakres zmian od łagodnych nowotworopodobnych do złośliwych, nowotworowych. Niestety brak jest w Polsce wytycznych diagnostyki i leczenia guzów jajnika u dzieci, co w konsekwencji stwarza ryzyko dla zdrowia i płodności pacjentek. Jednym z elementów diagnostyki zmian jajnika jest biopsja gonady. Kolejnym zabiegiem opartym na częściowym usunięciu tkanki jajnika jest pobranie jego fragmentu w celu krioprezerwacji. Obie procedury niosą potencjalne ryzyko utraty lub zmniejszenia płodności pacjentki.

CEL: Celem pracy jest szczegółowa analiza aspektów klinicznych poszczególnych rodzajów guzów jajnika u dzieci na przykładzie dużej grupy pacjentek operowanych w referencyjnym ośrodku chirurgii dziecięcej z próbą stworzenia algorytmu leczenia. Uzupełnieniem pracy jest badanie eksperymentalne, którego celem jest ocena wpływu otwartej biopsji jajnika przed okresem dojrzewania na rezerwę jajnikową w badaniu na modelu szczurzym.

METODY: Badania zostały przedstawione w formie cyklu trzech publikacji. Dwie z nich powstały na podstawie retrospektywnej dokumentacji medycznej pacjentek Kliniki Chirurgii i Urologii Dziecięcej we Wrocławiu w wieku 0-18 lat. Pierwsza z publikacji dotyczyła dziewczynek operowanych z powodu zmiany jajnika w latach 1991-2014. Druga z prac, poświęcona została w całości potworniakom jajnika jako najczęstszym zmianom nowotworowym gonady u dziewcząt. Obejmowała pacjentki operowane w latach 1991-2016. Trzecia publikacja oparta została na doświadczeniu na zwierzętach

(106 szczurów płci żeńskiej w wieku przedpokwitaniowym rasy Wistar). Grupę badaną stanowiło 76 szczurów losowo przydzielonych do jednej z dwóch grup, które podzielone zostały na 2 podgrupy po 19 osobników każda, operowane w różnym czasie. Grupa kontrolna (grupa C) składała się z 30 osobników podzielonych na 2 podgrupy po 15 osobników. Zwierzęta poddano zabiegowi jednostronnej biopsji jajnika (grupa B1 i B2) lub jednostronnej biopsji oraz jednoczesowej resekcji drugiego jajnika (grupa BR1 i BR2). Drugim zabiegiem było całkowicie usunięcie gonad. W grupie kontrolnej wykonano jedynie drugi zabieg obustronnego usunięcia gonad (grupa C1 i C2). U wszystkich szczurków pobrano krew na badanie poziomu hormonu antymüllerowskiego (AMH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH). Pobrane tkanki poddano badaniu immunoekspresji AMH. Miernikami efektu procedur były profile hormonalne i ocena morfologiczna pęcherzyków jajnikowych w badaniu histopatologicznym.

WYNIKI: W pierwszej publikacji grupę badaną stanowiło 214 pacjentek. Najczęstszym rozpoznaniem były zmiany nienowotworowe. Stwierdzono 22 guzy złośliwe. Zmiany o średnicy równej lub większej 10cm stwierdzono u 77,3% pacjentek z guzem złośliwym oraz u 32,8% dziewcząt z guzem niezłośliwym ($p < 0.001$). W grupie guzów litych dodatni wynik poziomu markerów nowotworowych występował częściej u pacjentek ze zmianą złośliwą ($p < 0.05$). Dodatkowo markery nowotworowe, duży rozmiar zmiany i wiek poniżej 14 lat były niezależnymi zmiennymi odróżniającymi zmiany złośliwe od zmian niezłośliwych ($p = 0.00000$). W drugiej pracy grupę badawczą stanowiło 58 pacjentek (w tym trzy potworniaki niedojrzałe). Wynik badania poziomu markerów nowotworowych w grupie pacjentek z potwornikiem dojrzałym był dostępny dla 38 dziewczynek (69.09%). Poziom dodatni odnotowano u 5 z nich (9.09%). Wszystkie dziewczynki z potwornikiem niedojrzałym miały podwyższony poziom AFP

(odpowiednio 186,1680 i 6434 ng/ml). Oszczędzenie tkanki jajnika zajętej patologią gonady zastosowano u 11.11% pacjentek operowanych w latach 1991-2003, a w drugim okresie badanym odsetek ten wzrósł do 40.54% (lata 2004-2016). Odsetek oszczędzenia tkanki jajnika nie był związany z rozmiarem zmiany. Wszystkie pacjentki z rozpoznaniem potworniaka niedojrzałego poddano laparotomii. Ostatnia z prac wykazała, iż poziomy AMH w surowicy były istotnie niższe w drugim badaniu w grupie BR2 oraz istotnie wyższe w grupie C2. Poziomy FSH były istotnie wyższe w drugim badaniu we wszystkich grupach z wyjątkiem jednej – grupy BR2. Poziomy pęcherzyków również różniły się istotnie pomiędzy grupami i badaniami.

WNIOSKI: Dominujący charakter lity zmiany w badaniu obrazowym, duży rozmiar oraz dodatnie wyniki badania markerów nowotworowych są klinicznymi wskaźnikami złośliwości zmiany. Rozpoznanie czysto torbielowatej struktury w korelacji z ujemnym poziomem markerów nowotworowych oraz małym rozmiarem zmiany powinno stanowić wskazanie do leczenia oszczędzającego gonadę w każdym możliwym przypadku. Zabiegi oszczędzające tkankę jajnika mogą być stosowane w przypadku rozpoznania potworniaka dojrzałego jajnika u dziecka, przy spełnieniu określonych warunków. Izolowana, prawidłowo wykonana biopsja jajnika nie powinna nieść ze sobą ryzyka zmniejszenia rezerwy jajnikowej, ale należy być świadomym jej możliwych negatywnych skutków w przypadku zabiegu na jedynym jajniku. Wytyczne leczenie zmian jajnika u dzieci, powinny być ustanowione na podstawie wieloośrodkowego badania prospektywnego i wdrożone jak najszybciej w celu poprawy i ujednoczenia odsetka oszczędzenia tkanki jajnika wśród ośrodków chirurgii dziecięcej.

OVARIAN LESIONS IN CHILDREN – CLINICAL ASPECTS AND EXPERIMENTAL STUDY

ABSTRACT:

Ovarian masses in girls represent a wide pathological spectrum ranging from tumor-like conditions to highly aggressive malignant tumors. Treatment guidelines dedicated to children are still not established in Poland, causing a great difficulty in making appropriate therapeutic decisions. This, in turn, poses a threat to the patient's life and fertility in the future. Ovarian biopsy in the case of malignant tumor present in one of the gonads is an important method to diagnose the disease in the other ovary. Another procedure, based on partial resection of the ovarian cortex is the cryopreservation of ovarian tissue. The biopsy and the ovarian cryopreservation procedures carry a possible risk of fertility loss or reduction.

OBJECTIVE: Based on the experience of our surgical center we aimed to determine the features that are associated with gonadal malignancy and to develop a management algorithm useful in clinical practice. We also examined the influence of open ovarian biopsy on the ovarian reserve in a prepubertal rat model.

METHODS: With regard to the aim, three research projects were conducted, each being the basis for one of the publications included in the series. In two of the works we analyzed retrospectively medical files of all consecutive patients (aged 0-18) of Pediatric Surgery and Urology Department in Wrocław. First of the works regarded patients who underwent surgical procedures for ovarian lesions between 1991 and 2014. The second publication was dedicated to ovarian teratomas as the most common neoplastic lesions of the ovary in children. It included patients operated for

ovarian teratoma between 1991 and 2016. The last publication was based on the animal experiment (one hundred and six prepubertal female Wistar rats). The study group comprised 76 rats randomly allocated to one of two groups divided into subgroups of 19 operated on at different times. The control group comprised 30 rats divided into 2 subgroups of 15. The initial surgery was a unilateral ovarian biopsy (38 rats, group B1, B2) or a unilateral ovarian biopsy and an ovarian resection of the contralateral gonad (38 rats, group BR1, BR2). The second operation was a bilateral ovarian resection and a total resection of the remaining ovary. All rats had blood samples collected with anti-Müllerian hormone (AMH) and Follicle-stimulating hormone (FSH) serum level evaluation. The control group had only a blood test taken and a bilateral ovarian resection done at the second intervention (30 rats, group C1, C2). The collected tissue was examined histologically and biochemically estimating follicle count and AMH immunoexpression. Main outcome measures were hormonal profiles and follicular counting.

RESULTS: In the first article the study group comprised 214 patients. A non-neoplastic ovarian lesion was diagnosed in 127 females. Twenty two had a malignant lesion. Large lesions were found in 77.3% of girls with a malignant mass, while only in 32.8% of patients with a benign lesion ($p < 0.001$). In the group of solid tumors, positive tumor marker results occurred more frequently in patients with diagnosed malignant tumors ($p < 0.05$). Positive tumor markers, large size of the lesion and age below 14 years were independent variables differentiating malignant tumors from non-malignant lesions ($p = 0.00000$). The second study comprised 58 patients (including 3 immature teratomas). The results of tumor markers evaluation were available for 38 girls (69.09%). They were elevated in 5 girls (9.09%). Tumor marker evaluation revealed elevated level of AFP in all girls (186,1680 and 6434 ng/ml). Ovarian tissue sparing

technique (preservation of the ovarian tissue of the affected gonad) was applied in only 11.11% of patients operated on in the first study period (years 1999-2003) and increased to 40.54% in the second half of our study (years 2004-2016). The extent of gonadal resection was not related with the size of the lesion. All girls with immature teratoma were subjected to formal laparotomy. The last work revealed that AMH levels were significantly lower on the second examination in the group BR2 while they were significantly higher in the group C2. FSH levels were higher in all groups on the second examination but the difference was significant in all but 1 group (BR2). There were significant differences in the amount of follicles.

CONCLUSIONS: Predominantly solid structures noted on imaging studies, large dimension and positive tumor markers are clinical predictors of malignancy. A diagnosis of a purely cystic lesion with negative markers or of a small size should be an indication for a gonad-sparing procedure. Under particular conditions ovarian-sparing surgery might be successfully applied in children with mature teratoma. Biopsy itself should not be harmful if done properly but we should know its possible negative effects in the case of a single remaining ovary. Treatment guidelines for ovarian lesions in children should be established on the basis of multicenter prospective studies and introduced as soon as possible in order to improve and unify the ovarian preservation rates across the pediatric surgical centers.