



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
VICTOR BABEȘ TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL XI – PEDIATRIE**

**ATAIKIRU USIWOMA OKEROGHENE**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**CONTRIBUTII LA DIAGNOSTICAREA TUMORII GONADALE ȘI  
PARAGONADALE OVARIENE ȘI TESTICULARE LA COPII**

Conducător de doctorat

**PROF. UNIV. DR. BOIA EUGEN SORIN**

**Timișoara**

**2024**

## **I.STADIUL.1. UN STUDIU RETROSPECTIV DE 10 ANI AL RISCURILOR ȘI PARTICULARITĂȚILOR LA PACIENȚII PEDIATRICI CU TUMORI (PARA)GONADALE ȘI CHIST.**

### **CONTEXT.**

Tumorile testiculare și ovariene pediatrice sunt rare, cu o rată de incidență de 0,3-12:100.000 și 2,6-10,7:100.000, cu un vârf sub vârsta de un an (18:1.000.000) și la 15-19 (28:1.000.000) și deși vindecabil cu diagnostice favorabile, acest lucru este posibil atunci când este descoperit precoce. Tumorile gonadale are prezentare vagi cu multi-etologie și acest face dificilă suspiciunea sau detectarea lor cu siguranță până când ajung într-un stadiu târziu, ca observat la 70% dintre femeile cu tumori ovariene din studii, ceea ce duce la un prognostic nefavorabil, cum ar fi moartea sau infertilitatea. Un grup de studii a arătat că respectivul cost zilnic al spitalizării pacienților pediatrici cu cancer este cu 70% mai mare decât pentru alte boli, iar aceștia stau în medie cu opt zile mai mult; de asemenea, diagnostichele întârziate cresc costurile pacienților. Tumorile gonadale și cu celule germinale, printre alte tumori pediatrice în România, au reprezentat 5% pentru 0-19 ani, 3,4% pentru 0-14 ani și 12,2% pentru 15-19 ani. Supraviețuirea pacienților pediatrici cu cancer în România a fost de 72% (2010 -2017) pentru 0-19 ani, ceea ce este sub media țărilor europene (81%); de asemenea, rata de supraviețuire constatată la copiii cu tumori gonadale și cu celule germinale a scăzut de la 85% la 81% în 2014-2017, cu o creștere de 6% observată la vârstele 0-14. de asemenea, se prevede o creștere cu 25% a incidenței în Europa până în 2025. Rata de incidență a tumorilor gonadale în populația europeană este de 12%,10,7%. Organizația Mondială a Sănătății a raportat recent că conștientizarea, detectarea tumorilor precoce și tratamentul adecvat au variat semnificativ între țările din vestul și estul Europei, ceea ce duce la o rată a mortalității de 9%-57%. Scopul al acest studiu este evaluarea populației epidemiologice a pacienților pediatrici afectați de tumori gonadale din vestul și estul României, analiza riscul la care au fost expuși, și caracteristicilor clinice specifice prezentate de copiii cu tumoră gonadală, pentru a detecta tumoră gonadale, ușor și rapid identificând eficient malignitatea, tipurile de tumori, stadiul, capacitatea de a prezice metastazele, recurența și prognosticul pacienților, pentru a mai bun management al pacientului, și prognostic favorabil, evitand factori de risc ridicat, ca sa prevenirea sau reducerea tumori gonadale maligne.

### **REZUMATE**

Prezentarea de pacienți cu tumori non-maligne și maligne observate în populația studiului nostru, este prezentat în Tabelul 1. Alte simptome care nu au fost enumerate, fie nu au fost prezente, nu au fost observate în cele două grupuri pentru a face comparație, fie au fost prezente la mai puțin de cinci pacienți. Dintre 210 pacienți în studiul nostru. 98 pacienții au avut tumori maligne și 112 pacienți au avut tumori benigne (Figura 1), 36% din pacienți la pubertate au avut tumori maligne și numărul de pacienți din 2010-2010 este arătat, de asemenea 52.4% din sex feminin au avut tumori maligne, cu un raport de 1:1,45 sex masculin/sex feminin.

39/98(40%) la gradul 1 și 45/98(46%) pacienți s-au prezentat în stadiul II. Examen histopatologic postoperative a fost efectuat în majoritatea cazuri să identifice tipul histologic de tumori gonadale

si au avut 72/96 pacienti cu GCT au avut tumori maligne. 20/26 pacienti cu virusuri (herpesvirusul uman 1-6, rubeolă hepatită, virusul imunodeficienței umane și tuberculoză) au avut tumori maligne, 35.2% de pacienti cu tumori maligne a avut leucocitoza dar 64.8% cu pacienți benigni au avut leucocitoza. Doi băieți aduși din accidente, găsiți accidental cu tumori maligne si prezentarea a fost asimptomatică. 45% din pacient cu appendicita au fost operați de tumorale gonaadale so am descoperit apendicită, dar 54% a fost operat de apendicita si am descoperit creșterea tumorală.

În acest studiu Noi vazut un caz de torsiunea repetată care a fost un semn al unei tumori la un pacient, care prezintă caracteristici ale chisturilor, iar un alt caz, care pacientul prezintă sângerări menstruației neregulate, pubertate precoce, însoțită de durere abdominală, si cu ajutorul inhibinei B, AMH, testul FISH al Tp53 a fost indicat mai devreme cu celule granuloase ovariene juvenile care necesită investigații suplimentare și intervenție imediată înainte radiologia, laparoscopia exploratorie și examenul histopatologic si noi ajută la stabilirea celei mai bune alegeri de managementul a pacienților, prevenind recidiva.

Ectoderm- nervos (65%), epitelii scuamos (80%), țesut adipos (70%), mezoderm- mușchi (81%) os (69%), dinți (50%), și cartilaj (75%) și endoderm epitelii intestinal (88%) acini sero-mucinoși (60%), și respirator (96%) au fost tesuturile gasite in MTs tumori in acest studiu

Dintre pacienții cu tumori maligne și benigne, MGCT și IT au avut cei mai mari copii la vârsta prepubertății 9 (22%) și MGCT în rândul copiilor la pubertate 17 (30%). 17 (43%) băieți au avut MTCG, iar 14 (24%) fete au avut IT; 10(24%) copii cu dimensiunea tumorii  $\geq 10\text{cm}$ , 2(50%) pacienți care au decedat, au avut gonadectomie 26(29%), sângerare 6(32%), virus 6(30%), markeri tumorali crescuți 26(33%), GCT 26(36%), pierderea poftei de mâncare 12(30%) și pierdere în greutate 10(36%) toți au avut MGCT. IT au cel mai mare număr de pacienți cu distensie abdominală 9(23%) și leucocitoză 5(26%). Majoritatea pacienților din fiecare etapă au fost cu IT 6(30%) și 14(31%) pentru stadiile I și II, în timp ce MGCT 6(29%) și 6(50%) pentru stadiile III și IV, în timp ce pentru tumora de gradul I, II, III, IT 16(41%), MGCT 9(32%), 12(41%) și MGCT și disgerminom 1(50%) pentru gradul IV. Cele mai mari tipuri de tumori pentru chist multilocular+solide 9(31%) și solide 12(36%) au fost MGCT, iar pentru solide multilocular 13(45%) au fost IT, rabdomisarcomul a avut cel mai mare număr de pacienți cu Non-GCT 14(54%) si dimensiunea tumorii  $< 5\text{cm}$  2(20%).

Analizând Riscul Relativ, șansele de a face tumori maligne cresc cu fiecare unitate de factori de risc semnificativi statistic; obezitate-1,34, alăptare  $\leq 5$  luni-1,11, stres-1,33, hormoni-1,16, fumat-1,36, antecedente heredo-genetice pozitive-1,10, greutate anormală la naștere-1,08, zonă de rezidență rurală-1,00, Poluare 1,30, tulburări de menstruație-1.15, malformații-1,65 ori respectiv .Infecția tractului urinar a fost ușor semnificativă 1,28 (0,053), iar Rh-ul pozitiv a fost semnificativ doar la analiza univariantă 1,61 (0,037). Analizarea celei mai mari estimări a coeficientului ( $\beta$ ) a factorilor de risc utilizând regresia logistică multinomială în rândul pacienților cu tumori maligne cu pacienți cu MGCT ca variabilă dependentă a relevat; au fost observate GrCT de stres (2,13), IT Rh pozitiv (2,97), IT de poluare (1,80) și GrCT legate de tulburări de menstruație (2,73), în timp ce pentru analiza multivariată GrCT de stres (2,10), poluare- IT (1,75), IT Rh pozitiv (3,41), și GrCT legate de tulburări de menstruație (2,80). Pacienții noștri în total și pacienții cu malignitate care au prezentat cu malformații genetice au fost 28(27%) și 21(75%), spre deosebire de malformațiile negenetice 87(85%) și 67(77%); de asemenea, au fost în principal malformații faciale 39(45%) și 29(74%), în special malformații oculare 28(32%) și 18(64%) respectiv. În

malformațiile genetice, în total, DSD a avut cel mai mulți pacienți 17 (61%), dar dintre pacienți cu tumori maligne 10 pacienți au avut DSD și 10 Pacienți au avut Sindrom Down.

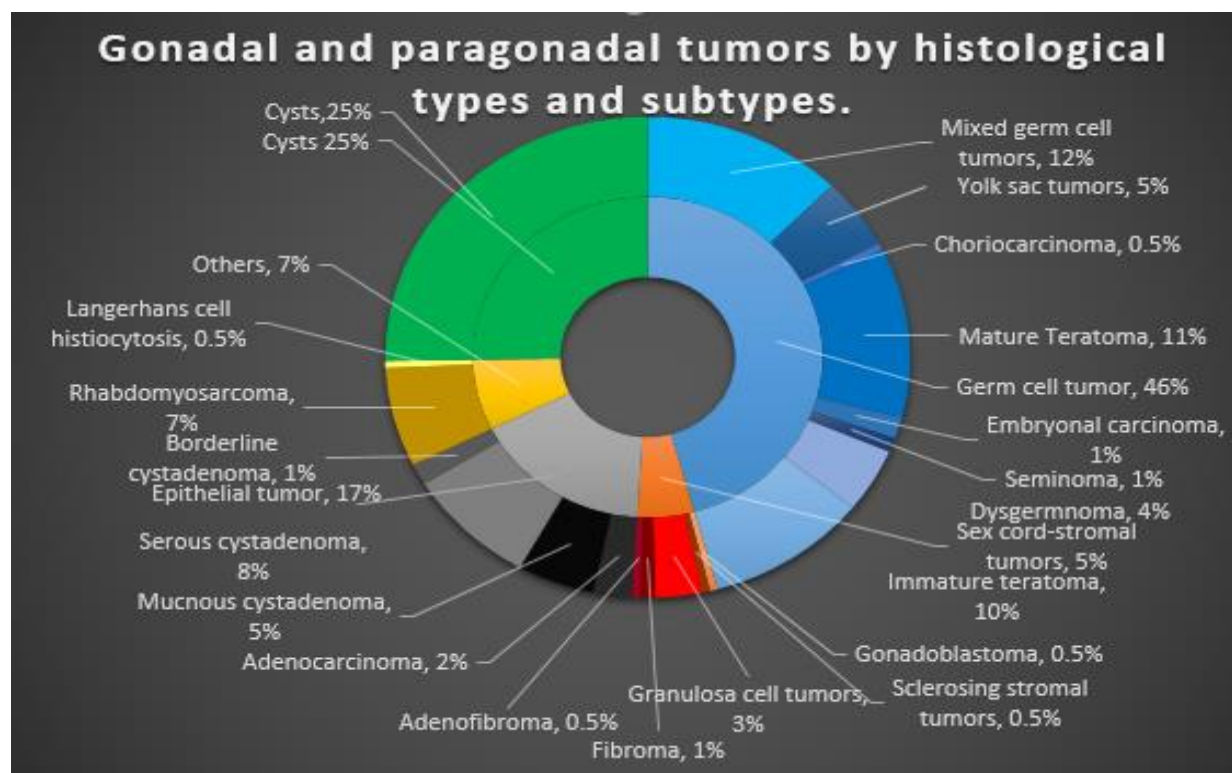


Figura 1. Clasificarea histologică a tumorilor în această populație de studiu.

Particularități	N(%)	Tumora malignă N(%)	Tumora benignă N(%)	P-value
Tipul de tumori	210	Total - 98 Immature Teratoma- 21(10%) Rhabdomyosarcoma- 14(6.7%) Dysgerminoma- 9(4.3%) Mixed germ cell tumor- 26(12.4%) Seminoma- 2(1%) Adenocarcinoma- 5(2.4%) Langerhans cell histiocytosis- 1(0.5%) Embryonal carcinoma- 3(1.4%) Granulosa cell tumor- 6(2.9%) Choriocarcinoma- 1(0.5%) Yolk sac tumor- 10(4.8%)	Total - 112 Gonadoblastoma- 1(0.5%) Sclerosing stromal tumor- 1(0.5%) Mature Teratoma- 24(11.4%) Fibroma- 2(1%) Adenofibroma- 1(5%) Mucinous cystadenoma- 10(4.8%) Serous cystadenoma- 17(8.1%) Borderline cystadenoma- 3(1.4%) Cysts- 53(25%)	
Vârsta: înainte de pubertate (0-9)	56	41 (73%)	15 (27%)	0.001
Pubertate (10-17)	154	57 (37%)	97 (63%)	
Genul: Masculine	47	40 (85%)	7(15%)	0.001
Feminin	163	58 (36%)	105(64%)	
Dimensiune: < 5	37	10 (27%)	27(73%)	0.001

5-10	110	47 (43%)	63(57%)	
>10	63	41(65%)	22(35%)	
Localizarea tumorii: Dreapta	79	32 (41%)	47(49%)	0.373
Stânga	110	55 (50%)	55(50%)	
Bilateral	21	11 (52%)	10(48%)	
Durerea tumorii: Dreapta	61	30 (49%)	31(51%)	0.932
Stânga	104	48 (49%)	56(51%)	
Bilateral	38	18 (47%)	20(53%)	
Durerea iradiază către picior	53	26 (49%)	27(51%)	0.687
Repetiție	20	13 (65%)	7(35%)	0.084
Deces	4	4 (100%)	0(0%)	0.031
Diagnosticat prenatal	8	2 (25%)	6(75%)	0.210
Gonadectomie	116	89 (77%)	27(23%)	0.001
Asimptomatică	7	2 (29%)	5(71%)	0.329
Apendicită	35	16 (46%)	19(54%)	0.901
Pierderea pozei de mâncare	59	40 (68%)	19(32%)	0.001
Pierderea în greutate	33	28 (85%)	5(15%)	0.001
Leucocitoză	54	19 (35%)	35(65%)	0.050
Febră	16	5 (31%)	11(69%)	0.191
Constipație	21	13 (62%)	8(38%)	0.140
Vărsături	9	2 (22%)	7(78%)	0.329
Sângerare	26	19 (73%)	7(27%)	0.001
distensie abdominală	63	39 (62%)	24(38%)	0.004
Ascita	14	10 (71%)	4(29%)	0.055
Tumori cu celule germinale	97	72 (74%)	25(26%)	0.001
Tumori fara celule germinale	113	26 (23%)	87(77%)	
Loculare:				0.001
*Unilocular chist	39	0 (0%)	39(100%)	
*Unilocular Chist+solid	22	2 (9%)	20(91%)	
*MultilocularChist	33	5 (15%)	28(85%)	
*Multilocularchist+solid	50	29 (58%)	21(42%)	
*Multilocular solid	33	29 (88%)	4(12%)	
*Solid	33	33 (100%)	0(0%)	
compresia organelor	36	20 (56%)	16(44%)	0.240
markerului tumoral crescut	88	80 (91%)	8(9%)	0.001
Virusuri	26	20 (77%)	6(23%)	0.001

Tabelul 1 prezintă particularitățile observate în populația studiului nostru, folosind procente pentru numărul total de pacienți cu tumori non-maligne sau maligne.

## CONCLUZII

Expunerea la poluare, în special în mine și expunerea la produse chimice agricole îngrășăminte, obezitate, malformații (mai ales non-genetice malformatii, si malformatii oculare), fumat, stres, sunt factori de risc puternici si primele cinci dintre alti riscuri care cauza tumorile maligne gonadale la copii, mai ales Dysgerminoma, IT, și GrCT, cu MGCT fiind variabilă dependentă. Tulburări de menstruație și alăptarea < 5 luni poate duce la tumori gonadale maligne si non-maligne. Evitarea acestor factori de risc va preveni și va

reduce tumorile pediatrice gonadale. Investigații medicale sunt esențiale pentru cei care prezintă particularități tumorale maligne, inclusiv pierderea în greutate, markeri tumorali crescuți, masă solidă(multilocular) la examenul radiologic, sângerare și viruși, aportul de zahar >65g/zi deoarece au >70% sanse sa au tumori gonadale maligne, mai ales dacă sunt expuși la factorii de risc de mai sus. Acest lucru va permite să identificăm din timp dacă există vreo tumoră malignă mai ales MGCT, IT, si dysgerminoma și să obținem un management de succes al pacientului, ceea ce duce la un prognostic favorabil cu efecte secundare minime

## **II STADIUL.2. UN STUDIU RETROSPECTIV DE 10 ANI UNICENTRIC AL ALFA-FETOPROTEINEI ȘI BETA-GONADOTROPINEI CORIONICE UMANE LA COPIII ROMANI CU TUMORI ȘI CHISTURI (PARA)GONADALE.**

### **CONTEXT**

Raportul național de statistică vitală, 2019, arată că 51% din decesele la copii pe an au fost cauzate de cancer, depășind combinația de decese cauzate de toate celelalte boli la copii. Studiul 2 analizează rezultatele markerilor tumorali, care au fost analizați ca un predictor de tumori maligne. In Europe, printre copiii cu vârsta >1-an, malignant tumor is a top-ranking disease causing mortality rating 1–4 deaths/100,000 si tumori cu celule germinale și tumori gonadale pe locul al patrulea (6%), conform programului de Supraveghere, Epidemiologie și Rezultate Finale (SEER) (seer.cancer.gov).

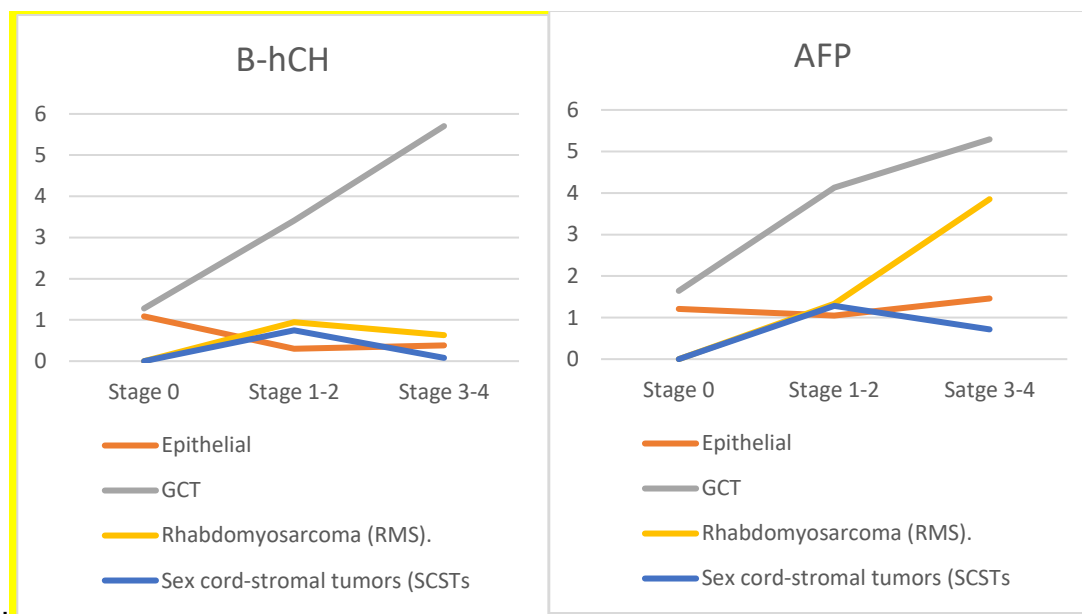
Tumorile cu celule germinale gonadale (GCT) sunt rare la copii, iar markerii tumorali comuni utilizați pentru detectarea și monitorizarea GCT gonadal sunt hormonii beta umani corionici gonadotropină ( $\beta$ -hCG) și alfa-fetoproteina antigen (AFP), ajutând la identificarea tumorii maligne care prezintă simptome vagi precum durerea, reapariția creșterii gonadale. AFP este o glicoproteină derivată din sacul vitelin al fătului și ficat, care este crescut la nou-născuți, dar scade la 8 luni, când copiii au valori similare adulților. Peptida  $\beta$ -hCG este produsă de trofoblaste; prin urmare,  $\beta$ -hCG este foarte ridicat în tumorile trofoblastice, inclusiv coriocarcinom gestațional și negestațional (CC), rar întâlnit la femei, dar o componentă frecventă a GCT testicular neseminomatos la bărbați. Prin urmare,  $\beta$ -hCG este unul dintre markerii tumorali obligatorii necesari în diagnosticul diferențial al tumorilor testiculare. Descoperirea markerului tumoral adecvat pentru detectarea și managementul pacienților cu tumori gonadale este esențială. Scopul al acest studiu este sa identifica abilitate predictive al AFP si  $\beta$ -hCG markerul tumora instrumentelor de diagnostic pentru a ajuta sa detecta și diagnosticul tumori gonadale maligne definitiv, ușor și rapid în diagnosticare, identificând eficient malignitatea, tipurile de tumori, stadializarea tumorii, și dacă îl putem folosi pentru a prezice progresia tumorii metastazelor, răspunsul la tratament și recurența la copii cu tumora gonadale

### **REZUMATE**

Din 86 pacienți cu tumori maligne, 55.8% pacienți au avut AFP/ $\beta$ -hCG crescut. AFP a fost crescut la 52,3% pacienți, iar  $\beta$ -hCG a fost crescut la 25,6% pacienți, cu creștere la doar  $\beta$ -hCG in trei pacienți, doar AFP la 26 pacienți și doar AFP +  $\beta$ -hCG la 19 pacienți. Zona de sub curbă,

sensibilitatea și specificitatea pentru GCT au fost: AFP +  $\beta$ -hCG- 0.828, 67.2%, 100%; AFP- 0.813, 64.1%, 100%; și  $\beta$ -hCG- 0.664, 32.8%, 100%. Acest lucru clasează capacitatea lor de diagnosticare de la AFP +  $\beta$ -hCG și AFP la  $\beta$ -hCG. Majoritatea pacienților cu AFP/ $\beta$ -hCG crescute au avut GCT mixt (25/48) (Figura 2). AFP a fost crescut la toți pacienții cu YST sau componentele sale (62%) au AFP crescut, spre deosebire de pacienții fără YST (37.5%) (valoarea  $p < 0.001$ ). 17/19 pacienți cu AFP +  $\beta$ -hCG crescut, au avut Mixed- GCT

48 de pacienți cu tumori maligne au avut AFP și  $\beta$ -hCG crescut. AFP și  $\beta$ -hCG au fost necrescu si prognoza favorabil in majoritatea pacienților cu chisturi si non-GCT. La pacienții cu GCT, 4/35 (11,4%) cu AFP/ $\beta$ -hCG necrescut au avut o rată slabă de prognostic, care a crescut la pacienții cu AFP/ $\beta$ -hCG - 24/43 (55,8%) și AFP crescută +  $\beta$ -hCG 15/19 (78,9%), 11 din cei 15 (73,3%) pacienți au fost la vârsta pubertății. Din cei 34 de pacienți cu metastază, 76,5% au avut AFP sau  $\beta$ -hCG crescute; si 44% de pacienți au avut AFP crescut +  $\beta$ -Hcg. În rândul pacienților cu malignitate, 4/22 (18,2%) pacienții cu non-GCT au avut metastaze, comparativ cu 30/64 (46,9%) pacienții cu TG - 60% având GCT mixt, valoarea  $p$  0,018. Majoritatea pacienților nu au avut recurență, indiferent de creșterea AFP/ $\beta$ -hCG. Doar patru pacienți non-GCT care aveau MC, RMS, AC și GrCT (adult + tip juvenil), cu markeri necrescuți, au avut recurențe, iar pentru GCT, un pacient IT cu markeri necrescuți și trei pacienți cu markeri crescuți, având YST și GCT mixt, au avut recurențe. Singurul pacient cu recurență tumorală care a avut AFP +  $\beta$ -hCG și metastaze ridicate, diagnosticat cu GCT mixt, a decedat.



**Figura 2.** Distribuția valorilor markerilor  $\beta$ -hCG și AFP în toate stadiile

Curba caracteristică de funcționare a receptorului (ROC) a AFP, HCG și AFP+HCG la toți pacienții arata in Figura 19 Aria sub curbă (AUC) a fost: AFP+HCG 0,767, SE : 0,040, 95% CI: 0,690-0,845), AFP - 0,756 (SE: 0,040, 95% CI: 0,677-0,835), HCG - 0,622 (SE: 0,048, 95% CI: 0,529-



0,716) și cu valoarea P 0.0001, 0.0001, 0.019, respectiv. Aceasta clasifică capacitatea lor de diagnosticare de la AFP+HCG, AFP la HCG (Figura 3).

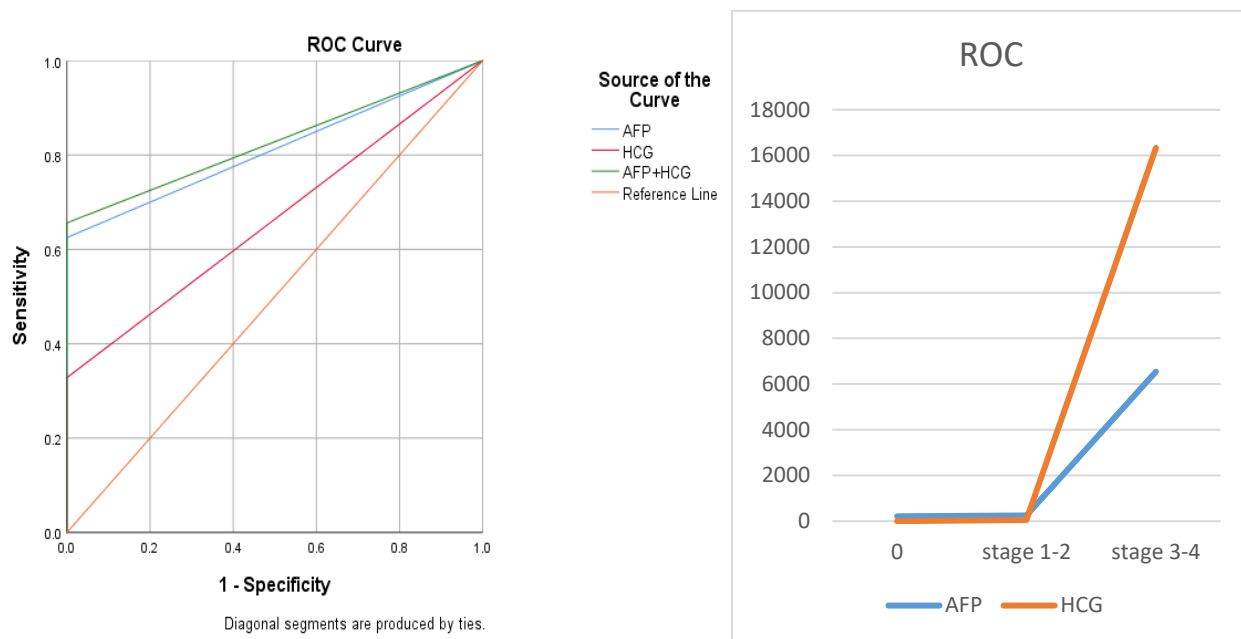


Figura 3. A)Curba caracteristică de funcționare a receptorului (ROC) a AFP (Alfa-fetoproteină),  $\beta$ -hCG (Beta- gonadotropina corionică umană) și AFP+ $\beta$ -hCG (Alfa-fetoproteina și gonadotropina corionică beta-umană la toți pacienții cu GCT. B) Un grafic cu linii care arată distribuția valorilor markerilor AFP și HCG de-a lungul tuturor stadiilor tumorii.

## CONCLUZII

AFP/ $\beta$ -hCG putea detecta în primul rând GCT malign, determina tipul și prognosticul. AFP diferențiază eficient tumorile non-maligne de cele maligne.  $\beta$ -hCG este utilă în detectarea tumorilor maligne care nu secretă AFP. Utilizarea ambilor markeri tumorali AFP și  $\beta$ -hCG este mai eficientă, în special în identificarea GCT mixt. Niveluri semnificativ crescute de AFP +  $\beta$ -hCG în copii cu GCT sugerează un prognostic slab, mai ales dacă este și la vârsta pubertății cu metastazei sau crescut post-chimioterapie. Combinarea altor markeri tumorali, cum ar fi LDH, Ca-125, miRNA (ie miR-371a-3p), va crește capacitatea și acuratețea diagnosticului pentru detectarea alte tipuri de tumorii (para)gonadale maligne care nu provoacă creșterea AFP/ $\beta$ -hCG. Recidiva nu are legătură cu creșterea AFP/ $\beta$ -Hcg, dar metastaza are. Valorile AFP/ $\beta$ -hCG pot ajuta la sugerarea componentelor, cantitatea și stagiul tumorale, și componentele GCT mixt prezente pot ajuta la determinarea valorilor AFP/ $\beta$ -hCG.

### **III. STADIUL 3. UN STUDIU DE 10 ANI LA COPII CU TUMORA GONADALE ȘI TULBURARILE DE DIFERENȚIERE SEXUALA, ÎN ROMANIA.**

#### **CONTEXT**

Tumorile gonadale care apar din testicul sau ovar, rar întâlnite la copii, au o incidență de 2,6:100.000 și respectiv 1-12:100.000, cu șanse mai mari de vindecare, deși este complicat, când sunt descoperite precoce. Tulburările dezvoltării sexuale (DSD) sunt, de asemenea, afecțiuni rare, complicate și delicate în care diferite structuri anatomice fenotipice sexuale, gonadale sau cromozomiale genetice se găsesc în mod atipic la același individ, având o rată de incidență de 1:5.000 născuți vii. Studii au arătat că un risc crescut de malignitate gonadală la copii este asociat cu malformații congenitale (necromozomiale sau cromozomiale, inclusiv anomalii ale organelor genitale legate de DSD), iar riscul crește odată cu numărul de malformații, mai mult la copii decât la adulți. De asemenea, este necesară o echipă multidisciplinară pentru a diagnostica și gestiona cu acuratețe copii cu tumori gonadale și DSD.

Există riscuri de malignitate la persoanele cu DSD dacă; în timpul embriogenezei celulele germinale imature persistă, de asemenea, în prezența dezvoltării disgenetice histologice a gonadelor, gonadoblastom (+Y), localizarea intradominală a gonadelor, marker OCT3/4 (+), sindrom de insensibilitate parțială androgenică nonscrotală (PAIS), Frasier, Denys- Drash (+Y), Turner intermediar (+Y), creșterea cromozomilor 12 și 9, aneuploidie, pierderea 6q și markeri tumorali crescuți. Gonadectomia profilactică este una dintre metodele de gestionare a tratamentului pentru copii cu DSD, cu risc crescut de a dezvolta tumori maligne gonadale. În rândul pacienților cu tumori ovariene și testiculare s-au observat unele comorbidități care pot servi drept predictor sau chiar factori de risc al tumorilor maligne. În studiul nostru de comorbidități, am analizat mai mult malformațiile, deoarece a fost o comorbiditate remarcabilă în rândul pacienților noștri pediatrici cu tumori testiculare și ovariene și totuși a fost diversă. Multe malformații non-genetice decât malformații genetice asociate, iar frecvența malformațiilor se situează la la pacienții cu tumori maligne (77 pacienți), decât pacienți cu tumori benigne (25 pacienți). Malformațiile faciale cu un total de 39 de pacienți, au fost observate în principal la pacienții cu malformații non-genetice, în special la cei cu malformații oculare (28 pacienți). Printre pacienții cu malformații genetice, pacienți cu probleme de dezvoltare sexuală a fost observat în cea mai mare parte (17 pacienți). Scopul al acest studiu este să identifice copii cu DSD și tumori gonadale, pentru a investiga prezentarea lor, dacă există factori predictivi asociați cu tumorii gonadale maligne, tipurile lor, caracteristicile lor clinice și histopatologice care poate fi utilizat pentru a diagnostica un pacient cu tumori gonadale maligne.

#### **REZUMATE**

În acest studiu, din 210 copii cu tumori gonadale am identificat 17 (8,1%) copii cu DSD. Zece copii au avut tumori maligne cu disgerminom (40%) observat în principal, în timp ce printre cei șapte copii cu tumori non-maligne, a fost observat mai ales chistadenomul (71,4%). 8/17 copii au

prezentat tumori gonadale, iar la examinare a fost identificat DSD, 75% dintre acești fiind copii cu tumori maligne. În schimb, nouă copii care s-au prezentat reclamând DSD, au fost diagnosticați ulterior cu tumori gonadale.

Obezitatea a fost observată la 3/7 copii (42,9%) cu non-malignitate, spre deosebire de 9/10 copii (90%) cu malignitate valoare  $p = 0,036$ . Markerii tumorali au fost crescut la AFP (teratom imatur, tumoră de sac vitelin, TCG mixt), B-HCG (seminom, TCG mixt), LDH (seminom, TCG mixt, două teratoame imature, tumoră de sac vitelin, două disgerminoame) și Ca-125 (disgerminom), teratom imatur) au fost crescuți la 70% dintre copiii (7/10) cu malignitate și 14,3% dintre copiii (1/7) fără tumori maligne (chistadenom limită-LDH, Ca-125) valoare  $P = 0,023$ . Am observat că markerii OCT  $\frac{3}{4}$  au fost utilizați la puțini copii (cinci cazuri - 29%), deoarece, pentru a confirma malignitatea, s-a efectuat imunohistochimie. Trei copii cu seminom și doi cu disgerminom au avut rezultate pozitive, în timp ce imunohistochimie a fost negativă la doi copii cu tumori de sac vitelin și GCT mixt.

Malformații ale altor sisteme au fost observate la 9/10 copii (90%) cu malignitate, spre deosebire de 2/7 copii (28,6%) fără malignitate, valoarea  $p = 0,001$  (Tabelul 2). Probleme psihosociale au fost observate la patru copii (57%) și au fost absente la trei copii (43%) cu tumori non-maligne cu vârsta  $\leq 12$  ani și au fost absente și la cinci copii cu malignitate, 4/5 (80%) având vârste  $\leq 10$  ani. În total, problemele psihosociale au fost observate la 9/10 copii (90%)  $> 12$  ani, comparativ cu 0/7 copii (0%)  $\leq 12$  ani, valoarea  $p = 0,001$ . Gonadectomia, în acord cu alegerea familiei copiilor, a fost efectuată la doi copii cu tumori nemaligne (22%), în comparație cu toți copiii (100%) cu valoarea  $P$  a malignității de 0,001. Dintre cei 17 copii cu DSD, sensibilitatea în identificarea țesuturilor testiculare pentru testosteronul total și AMH a fost de 72,7% și 63,3%, în timp ce specificitatea a fost de 83,3% și 80%.

S / N	DSD Diagnoses	Sex	Age	Benign Tumor	Tumor Stage	Elevated tumor marker	Malformation	obesity	Gonadectomy	Psychosocial issues	Presentation	Gonadal tissue	Total Testosterone (ng/ml)	LH (UL/L)	FSH (UL/L)	Estradiol (pg/ml)	AMH (ng/ml)
1	Turners Syndrome (45X/46XY Mixed MGD)	F	13	Gonadoblastoma	No	No	Short, short neck and delay hands bone age	Yes	No	Yes	Short	Ovary	**0.33(0.26-1.17)	**12.6(<0.09-14.3)	**68.2(0.05-7.92)	**<10(10-117.44)	n.a
2	Klinefelter (XXY)	M	15	Seros cyst - adenoma	No	No	No	No	yes	yes	Micropenis cryptorchidism ,Gynecomastia	Testis	0.9(1-12)	24(0.8-8.7)	30(0.6-6.9)	40.5(≤38)	0.36(<13)
3	PAIS (46XY)	F	10	Mucinos cytsadenoma	No	No	No	yes	No	No	Ambiguous genitalia	Testis	1(<0.07-0.44)	15(<0.02-4.8)	2(0.5-6.0)	*7.2(≤24)	350(0.36-5.9)
4	PAIS (46XY)	F	13	Papillary Seros cystadenoma	No	No	Nasal septal deviation	No	No	yes	Amenorrhea	Testis	4.4(<0.07-0.75)	25.5(<0.02-11.7)	2.26(0.9-8.9)	6(15-85)	427(0.49-6.9)
5	Klinefelter (XXY)	M	12	cyst	No	No	No	yes	No	No	Micropenis cryptorchidism	Testis	0.08((<0.07-8)	12(0.1-5.7)	15(0.6-6.9)	19(≤16)	1.1(<13)

6	CAIS (46XY)	F	11	Mucinos Borderline cystadenoma	No	Yes	No	No	yes	No	Abdominal pain	Testis	2(<0.07-0.44)	48(<0.02--11.7	6(0.9-8.9)	*9.7 (≤60)	201(0.36-5.9)
7	PAIS (46XY)	F	14	Mucinos cystadenoma	No	No	No	No	No	Yes	Abdominal mass	Testis	13(<0.07-0.75)	30(<0.02-16.7	2.7(0.9-8.9)	16.4 (15-350)	250(0.49-6.9)
S / N	DSD Diagnoses	Sex	Age	Malignant Tumor	Tumor Stage	Elevated tumor marker	Malformation	obesity	Gonadectomy	Psychosocial issues	Presentation	Gonadal tissue	Total Testosterone (ng/ml)	LH (UI/L)	FSH (UI/L)	Estradiol (pg/ml)	AMH (ng/ml)
1	Turners Syndrome (45X)	F	10	Dysgerminoma	1	Yes	Short, short neck, hydronephrosis	yes	yes	No	Short,	Ovary	*0.07(<0.07-0.44)	21(<0.02-4.8)	43(0.5-6.0)	*8(≤24)	1(0.36-5.9)
2	Sywer Syndrome (46XY)	F	1	Yolk	1	Yes	Strabismus, congenital inguinal hernia	No	Yes	No	Abdominal pain, mass	Streak gonads	0.04(<0.07-0.20)	1(<0.02-0.3)	6.4(0.5-6.0)	*5.2 (≤20)	Undetected (0.11-4.2)
3	CAIS (46XY)	F	<1	Dysgerminoma	1	No	Septal nasal defect	Yes	Yes	No	Abdominal pain	Testis	0.3(<0.07-0.20)	20(<0.02-18.3	3(1.2-12.5)	*6.5 (≤20)	278(0.11-4.2)
4	Turners Syndrome (45X)	F	13	Dysgerminoma	3	Yes	Short, short neck, Scoliosis	Yes	Yes	yes	Abdominal pain	Ovary	0.19 (<0.07-0.75)	26(<0.02-11.7	55(0.9-8.9)	10(15-85)	0.4(0.49-6.9)
5	Klinefelter (XXY)	M	16	Seminoma	1	Yes	Choledochal cyst	yes	yes	yes	Micropens Gynecomastia	Testis	0.72(1-12)	30(0.8-8.7)	41(0.7-9.6)	30 (≤38)	*0.6(<13)
6	Sywer Syndrome (46XY)	F	6	Mixed GCT	2	Yes	Short, strabismus	Yes	yes	No	Abdominal mass	Streak gonads	0.03(<0.07-0.20)	1.1(<0.02-0.3)	20(0.5-6.0)	*5.9 (≤20)	Undetected (0.21-4.9)
7	5-alpha reductase deficiency (46XY)	F	14	Granulosa cell tumors	2	No	Thyroid dysgenesis	Yes	Yes	yes	Amenorrhea. hypothyroidism	Testis	4.4(<0.07-0.75)	7(<0.02-16.7	3.2(0.9-8.9)	20 (15-350)	13(0.49-6.9)
8	PAIS (46XY)	F	14	Dysgerminoma	4	No	Hydronephrosis, astigmatization (myopic)	Yes	Yes	No	Abdominal mass	Testis	11 (<0.07-0.75)	37(<0.02-16.7	4 (0.9-8.9)	15(15-350)	300 (0.49-6.9)
9	5-alpha reductase deficiency (46XY)	F	15	Immature Teratoma	2	Yes	short neck, cleft palate retrognathia, short, ASD Clubfoot down syndrome, tracheomalacia, strabismus,	Yes	Yes	yes	Amenorrhea, micropenis	Testis	5.8(<0.07-0.75)	8.6(<0.02-16.7	4.5(0.9-8.9)	16.2 (15-350)	3.2(0.62-7.8)
10	congenital adrenal 21 hydroxylase (46,XX)	M	13	Immature Teratoma	3	Yes	No	yes	yes	yes	Abdominal pain,	Ovary	10 (<0.07-8)	2.5(0.1-5.7)	3.9(0.6-6.9)	14(≤26)	*3(<13)

Tabelul 2. The clinical finding of the children with disorder of sex differentiation and gonadal tumors in the study

Abordarea noastră de management pentru pacienții DSD cu tumori gonadale este aratat in Figura 4.

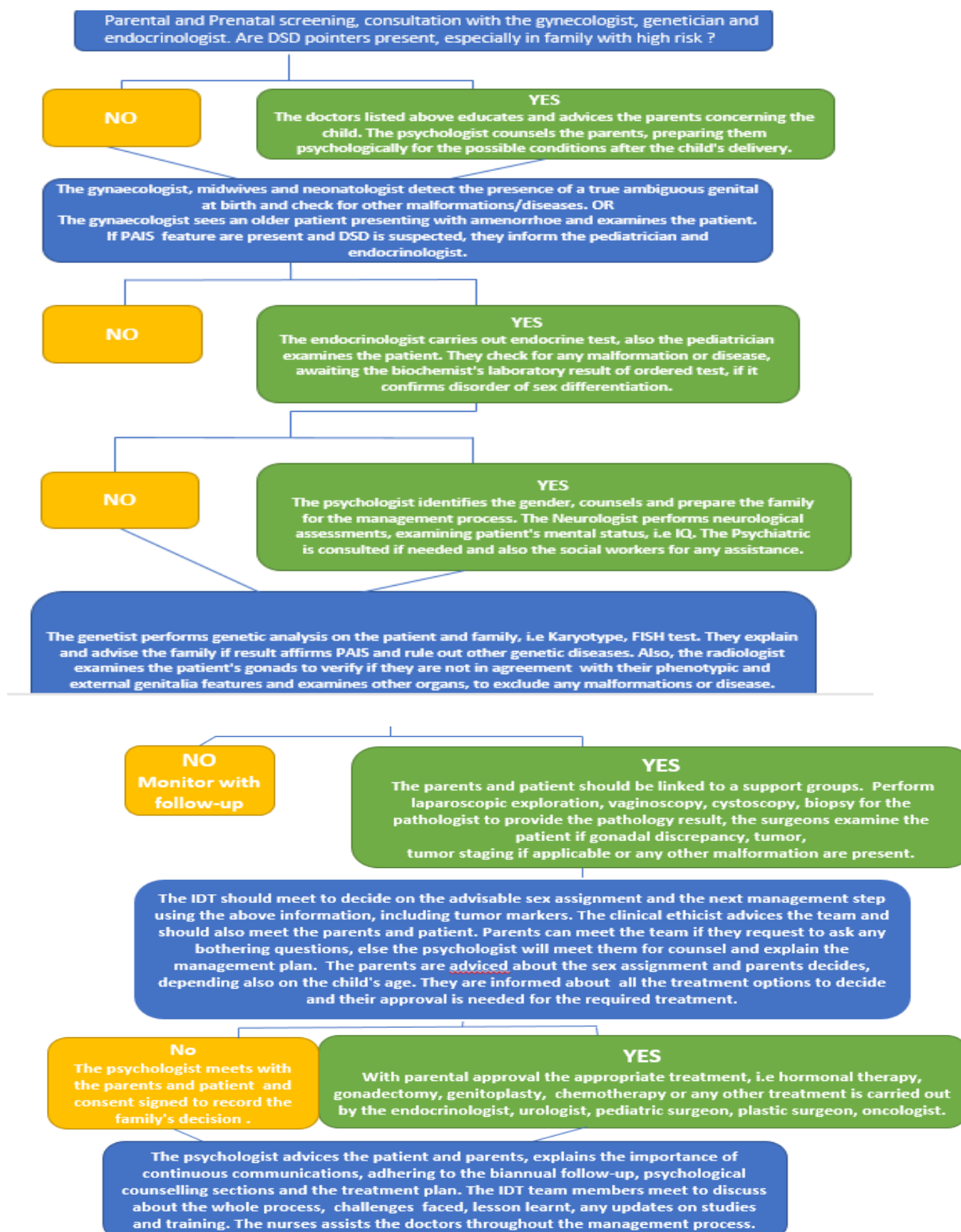


Figura 4. Abordarea noastră de management pentru pacienții DSD cu tumori gonadale

## CONCLUZII

În concluzii, copii cu tulburările de diferențiere sexuală au risc ridicat de tumorile gonadale maligne, mai ales dacă au obzitate și malformație sistemică, de asemenea în acest studiu problemele psihosociale au fost asociate cu pubertatea, după vârsta de 12 ani. Diagnosticul al DSD mai ales la pubertate ridică numeroase provocări care pot afecta managementul tratamentului; deci, diagnosticul precoce este recomandat. O bună comunicare între IDT (echipă interdisciplinară) și stabilitatea psihoemoțională a pacientului și familiei, consilierea psihologică este crucială. Testarea genetică este importantă în managementul pacientului cu tumoare gonadală și/sau DSD.