

# Ο γυναικολογικός καρκίνος στην παιδική και εφηβική ηλικία

Διαμαντής Ι. Κελλαρτζής

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Α.Π.Θ.

Αλληλογραφία: Δ.Ι.Κελλαρτζής

E-mail: john\_kellar@hotmail.com

## Περίληψη

Μετά από τις κακώσεις που προκαλούνται από διάφορα ατυχήματα, ο καρκίνος είναι η δεύτερη αιτία θανάτου στα παιδιά και στις έφηβες. Οι όγκοι του γυναικολογικού συστήματος είναι σπάνιοι στην παιδική και εφηβική ηλικία και ακόμα σπανιότεροι είναι οι κακοήθεις. Από τους κακοήθεις όγκους των παιδιών, μόνο το 2-5% οφείλεται σε όγκους του γυναικολογικού συστήματος. Οι όγκοι των ωοθηκών είναι οι πλέον συχνόι κακοήθεις όγκοι, αλλά επίσης αναπτύσσονται και σε άλλα γυναικολογικά όργανα, όπως στον κόλπο, στο αιδοίο και στη μήτρα. Σχεδόν κάθε κακοήθης όγκος που εμφανίζεται στις ενήλικες, έχει καταγραφεί κατά καιρούς και στα παιδιά. Η διαφορά όμως συνίσταται στο ό,τι ορισμένοι όγκοι των παιδιών δεν παρατηρούνται με την ίδια συχνότητα όπως στις ενήλικες. Οι μεικτοί μεσοδερμικοί όγκοι, το δυσγερμίνωμα και το τεράτωμα, είναι πολλαπλασίως συχνότεροι στα παιδιά από ό,τι στις ενήλικες. Στις έφηβες, εμφανίζονται ορισμένοι όγκοι της παιδικής ηλικίας, όμως η πλειονότητα των όγκων μοιάζει με τους όγκους των ενηλίκων γυναικών. Η διάγνωση και η θεραπευτική αντιμετώπιση των όγκων στις έφηβες είναι ευκολότερη από ό,τι στα παιδιά, διότι τα προβλήματα επικοινωνίας είναι λιγότερα. Οι γενικές θεραπευτικές αρχές είναι παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων, αλλά η διατήρηση ωοθηκικού ιστού για μελλοντική γονιμότητα είναι θέμα πρωταρχικής σημασίας. Ο ακριβής καθορισμός του σταδίου και του βαθμού της κυτταρολογικής διαφοροποίησης του όγκου (stage), καθορίζει την εξατομικευμένη θεραπεία σε κάθε ασθενή. Η χειρουργική θεραπεία, η ακτινοβολία, η χημειοθεραπεία και ο συνδυασμός αυτών, επιτρέπει τη ανάπτυξη ικανοποιητικών θεραπευτικών συνδυασμών, οι οποίοι έχουν βελτιώσει σημαντικά τη θεραπεία και το συνολικό χρόνο επιβίωσης.

Λέξεις κλειδιά: γυναικολογικός καρκίνος, παιδιά, έφηβες

## Εισαγωγή

Οι γυναικολογικοί όγκοι, εκτός του ότι απειλούν τη ζωή των ασθενών, έχουν επιπτώσεις στην ομαλή ανάπτυξη της εφηβείας και αργότερα στην αναπαραγωγική τους ικανότητα. Οι κακοήθεις όγκοι συνολικά είναι στις έφηβες και στα παιδιά η δεύτερη

σε συχνότητα αιτία θανάτου μετά τις διάφορες μορφές τραυματικών κακώσεων. Τα νεοπλάσματα των γυναικολογικών οργάνων και ιδιαίτερα τα κακοήθη είναι σπάνια στις ηλικίες αυτές. Οι καρκίνοι του γυναικολογικού συστήματος αποτελούν μόνο το 2-

5% των κακοήθων όγκων της παιδικής ηλικίας. Όλα τα είδη γυναικολογικού καρκίνου των ενηλίκων μπορεί σποραδικά να εμφανιστούν σε έφηβες και παιδιά σε συχνότητες όμως που ποικίλλουν σημαντικά. Οι όγκοι των ωοθηκών είναι οι πλέον συχνοί κακοήθεις όγκοι με συχνότητα γύρω στο 65%. Στις ηλικίες αυτές μπορεί επίσης να εμφανιστούν νεοπλασμάτα του κόλπου, της μήτρας και του αιδοίου. Οι μεικτοί μεσοδεσμικοί όγκοι όπως το δυσγεμίνωμα και το τεράτωμα, είναι πολλαπλασίως συχνότεροι στα παιδιά σε σχέση με τις ενήλικες.

Ο καθορισμός του βαθμού διαφοροποίησης και του σταδίου του όγκου, (stage), καθορίζει την εξατομικευμένη θεραπεία για κάθε ασθενή. Κατάλληλοι συνδυασμοί της χειρουργικής θεραπείας με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία οδήγησαν στην καθιέρωση ενθαρρυντικών θεραπευτικών σχημάτων και στη βελτίωση του χρόνου επιβίωσης των ασθενών.

Τα συμπτώματα και τα κλινικά σημεία των όγκων αυτών στα παιδιά και τις έφηβες προσομοιάζουν με αυτά των ενηλίκων. Η εξέταση της πύελου και της κοιλιάς γίνεται συνήθως εύκολα χωρίς γενική αναισθησία και χωρίς τη χρήση εξειδικευμένων εργαλείων (Lang.,1967). Με τη βοήθεια του κολποσκοπίου ελέγχεται ο κόλπος και ο τράχηλος. Τα έσω γεννητικά όργανα εκτιμώνται με την αμφίχειρη εξέταση από το ορθό. Η εισαγωγή υπερηχογραφικών τεχνικών στην κλινική εξέταση υπήρξε καταλυτικής σημασίας. Τελικά, η ακριβής διάγνωση τίθεται με λήψη βιοψιών και ιστοπαθολογικής εξέτασης.

Παρόλο που οι γενικές θεραπευτικές αρχές είναι παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων, πρέπει να επισημανθεί ότι η διάγνωση και η θεραπευτική των όγκων στις έφηβες συνδέεται με ιδιομορφίες και συνεπάγεται ιδιαιτερότητες. Στην παιδική ηλικία έχουμε συχνά καθυστέρηση της διάγνωσης και της θεραπείας λόγω ταχείας ανάπτυξης αλλά και μη έγκαιρης αναγνώρισης των συμπτωμάτων, λόγω της σπανιότητας των όγκων, με δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία και επιπρόσθετες δυσκολίες στην εφαρμογή των θεραπευτικών επιλογών. Η διατήρηση εξάλλου ωοθηκικού ιστού για μελλοντική γονιμότητα είναι θέμα πρωταρχικής σημασίας.

### Όγκοι του αιδοίου

Μια ποικιλία κυστικών διογκώσεων του αιδοίου, στην πλειονότητα καλοήθεις, παρατηρούνται στα παιδιά.

#### • Καλοήθεις όγκοι

Οι κύστες του παρθενικού υμένα ανευρίσκονται συχνότερα στα νεογέννητα. Είναι περιγεγραμμέ-

νες, μαλακές και πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από τη μεμβράνη του υδρόκολπου. Αυτό επιτυγχάνεται με προσεκτική εισαγωγή της μύλης στον κόλπο διά μέσου του παρθενικού υμένα. Οι περιουρηθρικές κύστες, έχουν παρόμοια εμφάνιση, εντοπίζονται κοντά στην ουρήθρα και αντιμετωπίζονται είτε με εξαίρεση είτε με μαρσιποποίηση. Στο αιδοίο μπορεί να εμφανιστεί μία ποικιλία τερατωματικών διογκώσεων, οι οποίες μετά από εξαίρεση αποστέλλονται για βιοψία προς αποκλεισμό κακοήθειας. Στην ίδια περιοχή εμφανίζονται λιπώματα και αιμαγγειώματα. Τα περισσότερα αιμαγγειώματα υποχωρούν χωρίς θεραπεία. Τα αιμαγγειώματα όμως ειδικά των σφραγγωδών σωμάτων απαιτούν συνήθως εμβολισμό ή απολίνωση. Οι συνηθέστεροι όγκοι στις νεαρές έφηβες είναι τα οξυτενή κονδυλώματα, η ανάπτυξη των οποίων οφείλεται στη λοίμωξη από τον ιό των θηλωμάτων (HPV). Η θεραπεία τους είναι η καταστροφή ή εξαίρεσή τους, η οποία επιτυγχάνεται με την τοπική εφαρμογή ποδοφιλίνης 5%-10%, με την ηλεκτροκαυτηρίαση, την κρυοθεραπεία και με την εφαρμογή ακτινών λέιζερ (CO<sub>2</sub>). Η ανεύρεση των οξυτενών κονδυλωμάτων σε κορίτσια πριν την εφηβεία πρέπει να δημιουργεί την υποψία σεξουαλικής κακοποίησης.

Ο σκληροατροφικός λειχήνας είναι δυστροφική βλάβη του αιδοίου, προσβάλλει και τα νεαρά κορίτσια (Flynt et al., 1979). Η θεραπεία είναι συμπτωματική με την τοπική εφαρμογή στεροειδών κρεμών, που ανακουφίζουν από τον κνησμό και βελτιώνουν την εμφάνιση του αιδοίου. Η εφαρμογή των ακτινών λέιζερ επιφυλάσσεται σε ασθενείς που τα συμπτώματα επιμένουν. Κύστες του πόρου του Nuck μπορεί να παρουσιαστούν υπό μορφή διογκώσεως στα χείλη του αιδοίου. Η θεραπεία είναι η εξαίρεσή τους.

#### • Κακοήθεις όγκοι

Οι κακοήθεις όγκοι του αιδοίου είναι σπάνιοι. Έχουν αναφερθεί σαρκώματα, αδενοκαρκινώματα και καρκίνος από πλακώδη κύτταρα. Μετά την επιβεβαίωση της κακοήθειας με τη βιοψία, θεραπευτικά αντιμετωπίζονται με χειρουργική εξαίρεση και συμπληρωματική χημειοθεραπεία.

### Όγκοι του κόλπου και του τραχήλου

Οι όγκοι του κόλπου και τραχήλου είναι οι πιο σημαντικοί που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας. Οι μεσοδεσμικοί όγκοι του κόλπου και του τραχήλου (συνώνυμοι όγκοι είναι το βοτρυοειδές σάρκωμα και το ραβδο-

**Πίνακας 1. Πρωτοπαθής καρκίνος του κόλπου σύμφωνα με την σταδιοποίηση κατά FIGO.**

Στάδιο I : εντόπιση στο κολπικό επιθήλιο

Στάδιο II : διήθηση των υποβλενογονίων στιβάδων, επέκταση στα παραμήτρια χωρίς να επεκτείνεται έξω από την πύελο

IIα: διήθηση μόνο της υποβλενογονίας στιβάδας, παραμήτρια ελεύθερα

IIβ : διήθηση παραμητρίων χωρίς επέκταση στο τοίχωμα της πυέλου

Στάδιο III : επέκταση του όγκου μέχρι το τοίχωμα της πυέλου

Στάδιο IV: επέκταση του όγκου στην κύστη ή στο έντερο ή σε εξωπυελικές μεταστάσεις

**Πίνακας 2. Στάδια του τραχήλου με την σταδιοποίηση κατά FIGO.**

Στάδιο 0: προδιηθητικός ή προκλινικός ή ενδοεπιθηλιακός καρκίνος (in situ)

Στάδιο Ia : μικρή διήθηση του στρώματος (μικροκαρκίνωμα)

Iβ : εντόπιση στον τράχηλο σε οποιαδήποτε αέκταση

Στάδιο IIα : διήθηση άνω τριτημορίου του κόλπου

IIβ : διήθηση παραμητρίου, αλλά όχι μέχρι τα οστά της πυέλου

Στάδιο III διήθηση μέχρι το τοίχωμα της πυέλου, το κατώτερο τμήμα του κόλπου διηθημένο

Στάδιο IV: κατάληψη ουροδόχου κύστεως και ορθού και επέκταση έξω από την πύελο.

μυοσάρκωμα) είναι υψηλής κακοήθειας στα νεαρά κορίτσια. Σε αυτή την ομάδα όγκων ανήκει και το αδενοκαρκίνωμα από διανγή κύτταρα του κόλπου, το οποίο έχει σχέση με τη χορήγηση διαιθυλοστιλβεστρόλης στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σήμερα η κατηγορία αυτή πρακτικά έχει εξαφανιστεί.

Αντίθετα, οι καλοήθεις όγκοι του κόλπου και του τραχήλου είναι εξαιρετικά σπάνιοι και θα πρέπει κάθε όγκος να θεωρείται ύποπτος μέχρι αποδείξεως του εναντίου.

• *Καλοήθεις όγκοι*

Τα οξυτενή κονδυλώματα του κόλπου μεγαλώνουν γρήγορα λόγω του υγρού περιβάλλοντος. Πριν από τη θεραπεία θα πρέπει να προηγείται βιοψία.. Η καταστροφή τους επιτυγχάνεται με τις ίδιες μεθόδους που έχουν προαναφερθεί..

Μία συχνή αιτία διογκώσεως του κολπικού τοιχώματος είναι οι κύστες του μεσονεφρικού πόρου (Gartner's). Ορισμένες φορές η μεγάλη διόγκωση των κύστεων προκαλεί απόφραξη του κόλπου, προσομοιάζοντας με άτηρη παρθενικό υμένα. Οι κύστες αυτές θα πρέπει να εξαιρούνται. Οι παραμεσονεφρικές κύστες (Mullerian) είναι ασυμπτωματικές μέχρι την έναρξη της εμμηναρχής. Η διόγκωσή τους οφείλεται στην πλήρωσή τους με αίμα και η διάνοιξή τους αποτελεί τη θεραπεία.

Η αδένωση του κολπικού επιθηλίου είναι μια άλλη καλοήθης πάθηση του κόλπου και του τραχήλου. Στο παρελθόν είχε συσχετισθεί με τη λήψη διαιθυλοστιλβεστρόλης από τις έγκυες μητέρες, το γνωστό σύνδρομο της διαιθυλοστιλβεστρόλης. Η αδένωση στα προεφηβικά κορίτσια εκδηλώνεται με βλενώδη έκκριση, ενώ στις έφηβες μετά την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας με την εμφάνιση αιμόρροιας μετά τη σεξουαλική επαφή.

• *Κακοήθεις όγκοι*

Ο κύριος εκπρόσωπος των μεικτών μεσοδεσμικών όγκων του κόλπου και του τραχήλου είναι το ραβδομυοσάρκωμα και είναι μεσεγγυματικής προελεύσεως. Είναι συμπαγείς όγκοι και αποτελούν το 6,5% όλων των καρκίνων της παιδικής ηλικίας. Η μεγαλύτερη συχνότητα του όγκου παρατηρείται στον κόλπο παιδιών ηλικίας κάτω των 5 χρόνων, ενώ στις έφηβες συχνότερα εντοπίζεται στον τράχηλο μεταξύ 12-20 χρόνων. Η εξωτερική εμφάνιση των όγκων ποικίλλει. Η τυπική μορφή του όγκου ομοιάζει με τσαμπί από σταφύλι, γι' αυτό και ονομάζεται βοτρυοειδές σάρκωμα (ή εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα). Το βοτρυοειδές σάρκωμα αποτελεί το 10% μόνο του συνόλου των ιστολογικών μορφών των εμβρυϊκών όγκων (Crist et al., 1995). Ο όγκος εμφανίζεται είτε ως μικρός μαλακός πολύποδας, είτε ως μια σκουρόχρωμη αιμορραγική μάζα, η οποία ορισμένες φορές

λόγω του μεγάλου μεγέθους, πληροί τον κόλπο και δυνατόν να προβάλλει από το άνοιγμά του.

Χαρακτηριστικά ιστολογικά γνωρίσματα της μεγάλης κατηγορίας των όγκων μεσεγχυματικής προελεύσεως είναι η παρουσία των μεγάλων κυττάρων με εωσινοφιλικό εκκενωμένο πρωτόπλασμα (ραβδομυοβλάστες) και η παρουσία γραμμωτών μυϊκών ινών, τα οποία επιβεβαιώνουν την εμβρυϊκή προέλευσή τους. Ο όγκος διακρίνεται για την ταχύτατη εξάπλωση κάτω από το επιθήλιο του κόλπου, διατηρώντας ανέπαφη την επιφανειακή επικάλυψη από το πλακώδες επιθήλιο. Η εξωτερική εμφάνιση του όγκου δεν καθορίζει και την έκτασή του. Αρχικά επινέμεται τους γύρω ιστούς, ακολούθως επεκτείνεται στην πύελο και τέλος μέσω της λεμφικής και αιματικής οδού, δίνει απομεμακρυσμένες μεταστάσεις.

Το συχνότερο σύμπτωμα εκδηλώσεως του όγκου είναι η κολπική αιμόρροια. Όμως και άλλες παθήσεις προκαλούν κολπική αιμόρροια, όπως η παρουσία ξένου σώματος στο κόλπο, η πρόωγη ήβη, η πρόπτωση της ουρήθρας, τα τραύματα του αιδοίου και οι εκδορές. Για την εξακρίβωση του αιτίου της κολπικής αιμόρροιας, η γυναικολογική εξέταση του παιδιού περιλαμβάνει την αναζήτηση σημείων πρόωξης ήβης, την επισκόπηση του αιδοίου για τυχόν ύπαρξη δερματικών βλαβών και την ψηλάφηση της κοιλιακής χώρας για ύπαρξη διόγκωσης (π.χ. κοκκιοκυτταρικός όγκος). Η διάγνωση τίθεται με την εφαρμογή της κολποσκόπησης υπό γενική νάρκωση, για τον εντοπισμό και τη λήψη βιοψίας από τον όγκο. Η εξέταση από του ορθού, μας βοηθάει να καθορίσουμε το μέγεθος και την επέκταση του όγκου εντός της πύελου. Σε υποψία προσβολής της ουροδόχου κύστεως, συνιστάται κυστεοσκόπηση. Ο καθιερωμένος προεγχειρητικός έλεγχος συμπληρώνεται με τον υπερηχογραφικό έλεγχο και την αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Η προεγχειρητική σταδιοποίηση της νόσου είναι απαραίτητη για την απόφαση επιλογής της εξατομικευμένης θεραπείας, λόγω των πρώιμων και συχνών απομακρυσμένων μεταστάσεων (Πίνακας 1 και 2).

Το ραβδομυοσάρκωμα είναι όγκος υψηλής κακοηθείας με χαμηλό ποσοστό 5ετούς επιβιώσεως. Στο παρελθόν για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του όγκου διενεργούσαν ριζικές εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις, όπως την πυελική εξεντέρωση, σήμερα έχει εγκαταλειφθεί, λόγω της μεγάλης αποτελεσματικότητας των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Τις τελευταίες δεκαετίες, μετά τη διαπίστωση της ευαισθησίας του όγκου σε συνδυασμό χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, η θεραπευτική αντιμετώπιση έχει αλλάξει ριζικά. Η χημειοθεραπεία σήμερα

είναι η πρώτη θεραπευτική επιλογή στην κολπική εντόπιση του ραβδομυοσαρκώματος. Ο προτιμώμενος θεραπευτικός συνδυασμός κυτταροτοξικών φαρμάκων είναι ο συνδυασμός VAC (βινκριστίνης, ακτινομυκίνη -D και κυκλοφωσφαμίδης), ανά 3 εβδομάδες για 4 μήνες. Με την επιβεβαίωση των καλών αποτελεσμάτων από τη χημειοθεραπεία, το ποσοστό χειρουργικής εξαίρεσης των όγκων έχει περιορισθεί στο 10% των περιπτώσεων (Andrassy et al., 1999). Μετά το πέρας της χημειοθεραπείας, επανεκτιμάται η ανταπόκριση του όγκου στη χημειοθεραπεία από το μέγεθος του υπολειπομένου όγκου. Συνήθως αποφασίζεται χειρουργική εξαίρεση του υπολειπομένου όγκου ή εφαρμογή εξωτερικής ακτινοβολίας. Οι επιπτώσεις των θεραπειών αυτών προκαλούν σημαντική μείωση της αναπαραγωγικής ικανότητας των ασθενών (Solomon et al., 2003).

Με τις πρόσφατες επιτυχημένες χημειοθεραπευτικές αγωγές, αναμένεται η μεγαλύτερη βελτίωση των ποσοστών επιβιώσεως. Στις ασθενείς με αποκλειστική τοπική εντόπιση του όγκου, το ποσοστό επιβιώσεως είναι πολύ καλό, για σχεδόν το σύνολο των ασθενών. Υπάρχει ένα πολύ μικρό ποσοστό θνησιμότητας. Στις ασθενείς με περιορισμένη ανταπόκριση του όγκου στη χημειοθεραπεία (VAC), η θεραπεία συμπληρώνεται με εγχειρητική εξαίρεση και ακτινοβολία. Χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής επιφυλάσσεται σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο ή σε υποτροπή της νόσου, με το συνδυασμό των παρακάτω χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (ιφωσφαμίδης, ετοποσιδης, σισπλατίνης, μελφαλάνης ή δεξορουμπικίνης) (Nag et al., 2003). Το αδενοκαρκίνωμα από διαυγή κύτταρα του κόλπου και του τραχήλου, για πρώτη φορά το 1970 συνδυάστηκε η ανάπτυξη του με τη λήψη του φάρμακου διαιθυλοσιλβεστρόλης (DES) από έγκυες γυναίκες (Herbst et al., 1970). Η αλληλοσυσχέτιση αυτή επιβεβαιώθηκε μόνο στα 2/3 των περιστατικών. Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης του όγκου ήταν τα 19 χρόνια. Σήμερα η μορφή αυτή του όγκου σπανίζει (Herbst et al., 1981). Ο όγκος στην πλειονότητα εκδηλώνεται με αιμόρροια ή οροαιματηρή έκκριση από το κόλπο. Τα 2/3 των όγκων εξορμούν από τον κόλπο και το 1/3 από τον τραχήλο. Το μέγεθος των όγκων κυμαίνεται από λίγα mm μέχρι αρκετά cm, συνήθως έχουν πολυποειδή μορφή, ενώ μερικοί όγκοι είναι αποπεπλατυσμένοι, χωρίς να προβάλλουν στο τοίχωμα του κόλπου καλυπτόμενοι από το πλακώδες επιθήλιο και η διάγνωσή τους είναι δύσκολη. Ο όγκος αναπτύσσεται ταχύτατα και καταλαμβάνει τους γύρω ιστούς λεμφογενώς, ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου. Με τη βοήθεια

### **Πίνακας 3. Ιστολογική ταξινόμηση των ωοθηκικών όγκων**

---

#### **I. Κοινοί επιθηλιακοί όγκοι (καλοήθεις-κακοήθεις ή οριακής κακοήθειας)**

---

##### *A. Ορώδη κυσταδενώματα*

1. Καλοήγη ορώδη κυσταδενώματα
2. Ορώδη κυσταδενώματα (μικρή δυνητική κακοήθεια)
3. Ορώδη κυσταδενοκαρκινώματα

##### *B. Βλεννώδη κυσταδενώματα*

1. Καλοήγη βλεννώδη κυσταδενώματα
2. Βλεννώδη κυσταδενώματα (μικρή δυνητική κακοήθεια)
3. Βλεννώδη κυσταδενοκαρκινώματα

##### *Γ. Ενδομητριοειδείς όγκοι*

1. Καλοήθεις ενδομητριοειδείς κύστες
2. Ενδομητριοειδείς όγκοι (μικρή δυνητική κακοήθεια)
3. Ενδομητριοειδή αδενοκαρκινώματα

##### *Δ. Μεσονεφροειδείς όγκοι*

1. Καλοήθεις μεσονεφροειδείς όγκοι
2. Μεσονεφροειδείς όγκοι (μικρή δυνητική κακοήθεια)
3. Μεσονεφροειδή κυσταδενοκαρκινώματα

##### *E. Όγκοι του Brenner*

##### *ΣΤ. Μεικτοί επιθηλιακοί όγκοι*

##### *Z. Αδιαφοροποίητα καρκινώματα*

##### *H. Αταξινόμητοι επιθηλιακοί όγκοι*

---

#### **II. Όγκοι του στρώματος της γεννητικής τανίας (Sex cord stromal tumours)**

##### *A. Κοκκιο-στροματικοί όγκοι*

1. Όγκοι κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας
2. Όγκοι που ανήκουν στην ομάδα των ινωμάτων και θηκωμάτων

##### *B. Ανδροβλάστωμα (αρρενοβλάστωμα)*

##### *Γ. Γυνανδροβλάστωμα*

##### *Δ. Αταξινόμητοι*

---

#### **III. Όγκοι από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (Germ cell tumours)**

##### *A. Δυσγερμίνωμα*

##### *B. Όγκοι λεκιθικού ασκού.*

##### *Γ. Εμβρυϊκό καρκίνωμα*

##### *Δ. Πολνεμβρύωμα*

##### *E. Χοριοκαρκίνωμα*

##### *ΣΤ. Τεράτωμα*

1. Ανώριμο-Συμπαγές
2. Ωριμο-Συμπαγές ή Κυστικό(δερμοειδής κύστη)

##### *Z. Μεικτού τύπου*

---

#### **IV. Γοναδοβλάστωμα**

---

#### **V. Μη ειδική όγκοι των ωοθηκών από τους μαλακούς ιστούς**

---

#### **VI. Αταξινόμητοι όγκοι**

---

#### **VII. Μεταστατικοί όγκοι**

Μη νεοπλασματικές διογκώσεις ωοθηκών

1. Ωοθυλακικές κύστες (μονήρεις ή πολλαπλές)
2. Απλή ορώδης κύστη
3. Ωχρο σωματίο της κύησης
4. Υπερπλασία του ωοθηκικού στρώματος
5. Ενδομητρίωση
6. Υπερπλασία των κυττάρων της πύλης (Hilus cell hyperplasia)
7. Μεσονεφρικά υπολείμματα (Υπολείμματα του μεσονέφρου)
8. Παραωοθηκικές κύστες

της κολποσκόπησης εντοπίζεται τις περισσότερες φορές ο όγκος και λαμβάνεται βιοψία. Η κυτταρολογική εξέταση του όγκου είναι επισφαλής μέθοδος για να στηριχθεί η διάγνωση. Ιστολογικά το αδενοκαρκίνωμα από διαυγή κύτταρα διακρίνεται σε 3 τύπους: στον συμπαγή, στον θηλωματώδη και στον σωληνώδη, ο οποίος είναι και ο συχνότερος τύπος και είναι εξαιρετικά κακοήθης. Παλαιότερα η θεραπευτική αντιμετώπιση στηριζόταν στη ριζική υστερεκτομή μετά ή άνευ των ωθηκών, πυελική λεμφαδενοεκτομή και εξαίρεση του κόλπου. Σήμερα, δίδοντας μεγάλη σημασία στην προσπάθεια διατήρησης της γονιμότητας των νεαρών ασθενών, προτείνεται η εφαρμογή μιας νέας χειρουργικής προσέγγισης, η διενέργεια ριζικής τραχηλεκτομής, αφού προηγουμένως καθορισθεί με την εφαρμογή της κολποσκόπησης η περιορισμένη και αποκλειστική εντόπιση του όγκου (Abu-Rustum et al., 2005). Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία εφαρμόζεται στις ασθενείς με μεταστατικές εστίες ή στη μείωση του μεγέθους τοπικά, με το συνδυασμό των παρακάτω φαρμάκων [(ετοποσίδης, σισπλατίνης, ταξάνες (taxanes) και ανθρακνυκλίνες)] (McNall et al., 2004). Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι σπάνιος στην παιδική ηλικία και στην πλειονότητα των ολιγων αυτών περιπτώσεων είναι το αδενοκαρκίνωμα μεσονεφρικής προελεύσεως με κακή πρόγνωση.

### Καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι της μήτρας

Καλοήθεις όγκοι είναι οι ενδομητρικοί πολύποδες και τα υποβλεννογόνια ινομώματα, που συνήθως εκδηλώνονται με κολπική αιμόρροια. Στους κακοήθεις όγκους συμπεριλαμβάνονται το αδενοκαρκίνωμα της μήτρας και οι μεικτοί όγκοι μεσοδερμικής προελεύσεως. Οι παραπάνω όγκοι είναι εξαιρετικά σπάνιοι στην παιδική και εφηβική ηλικία. Το αδενοκαρκίνωμα της μήτρας αντιμετωπίζεται με κοιλιακή ή ριζική υστερεκτομή και με αφαίρεση ή όχι των ωθηκών. Η θεραπεία συμπληρώνεται με ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία, κριτήριο της επιλογής είναι η σταδιοποίηση του όγκου μετά το χειρουργείο. Οι μεικτοί μεσοδερμικοί όγκοι ακόμη πιο σπάνιοι. Τα συμπτώματα, τα κλινικά ευρήματα και η θεραπεία είναι παρόμοια με εκείνα του αδενοκαρκινώματος της μήτρας.

### Όγκοι των ωθηκών

Η πλειονότητα των γυναικολογικών όγκων στα παιδιά και στις έφηβες προέρχονται από τις ωθήκες

(Κελλαρτζής et al., 2003). Στην παιδική ηλικία από το σύνολο των ωθηκικών όγκων, το 60% είναι λειτουργικές κύστεις και το 40% είναι νεοπλάσματα. Τα νεοπλάσματα από ιστολογικής απόψεως στο 70% προέρχονται από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (germ cells tumors), το 10-20% είναι επιθηλιακής προελεύσεως και το 10% των όγκων προέρχεται από το στρώμα της γεννητικής ταινίας (sex cord stromal tumors) (Gribbon et al., 1992). Η ιστολογική ταξινόμηση των ωθηκικών όγκων αναγράφεται στον Πίνακα 3 (Μανταλενάκης, 1996). Τα 2/3 των νεοπλασμάτων είναι τα καλοήθη ώριμα τερατώματα (δερμοειδείς κύστεις) και το 1/3 είναι τα κακοήθη.

Στα παιδιά η πλειονότητα των κακοήθων όγκων είναι μη επιθηλιακής προελεύσεως, ενώ οι επιθηλιακοί όγκοι των ωθηκών στις ενήλικες γυναίκες αφορούν στο 85% όλων των κακοήθων όγκων. Οι επιθηλιακοί όγκοι είναι σπανιότατοι στην παιδική ηλικία. Στα νεαρά κορίτσια, οι συχνότεροι κακοήθεις όγκοι προέρχονται από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα και ακολουθούν οι όγκοι από το στρώμα της γεννητικής ταινίας της ωθήκης.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των κακοήθων όγκων εξαρτάται από τη χειρουργική σταδιοποίηση της νόσου, βάσει της οποίας εκτιμάται η έκταση της νόσου, καθορίζεται το είδος της χειρουργικής επέμβασης και των άλλων συμπληρωματικών θεραπειών, και πιθανολογείται το ποσοστό επιβιώσεως (Πίνακας 4). Οι όγκοι από το στρώμα της γεννητικής ταινίας είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Σήμερα, έχοντας ως πρωταρχικό μέλημα την προσπάθεια διατήρησης της γονιμότητας των νεαρών ασθενών, διενεργούνται περιορισμένης εκτάσεως εγχειρητικές επεμβάσεις, με σκοπό τη διάσωση της μήτρας και της άλλης ωθήκης (Peccatori et al., 1995).

#### • Καλοήθεις όγκοι

Περίπου το ένα τρίτο των ωθηκικών κυστικών διογκώσεων που εξαιρούνται χειρουργικά από τις νεαρές έφηβες δεν είναι νεοπλασματικής φύσεως, αλλά στην πλειονότητα είναι ωθυλακικές κύστεις και κύστεις του ωχρού σωματίου (Breen et al., 1977). Το καλοήθες τεράτωμα ή δερμοειδής κύστη είναι ο συχνότερος καλοήθης όγκος των νεαρών κοριτσιών, με μέση ηλικία προσβολής τα 15 χρόνια. Ο όγκος προέρχεται από καλώς διαφοροποιημένους ιστούς των τριών βλαστικών δερμάτων και η δυνητική κακοήθεια ανέρχεται στο 1% περίπου. Οι όγκοι αυτοί σπανίως προκαλούν συμπτώματα, τα συνηθέστερα από αυτά προέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα, λόγω της σημαντικής πίεσης που ασκούν οι μεγάλοι μεγέθους όγκοι. Πιθανές

**Πίνακας 4. Κατά FIGO σταδιοποίηση των ωοθηκικών όγκων.**

**Στάδιο Ια:** περιορισμένη διόγκωση στη μια ωοθήκη χωρίς ασκίτη, (ι) η κάψα της ωοθήκης είναι ακέραιη (ιι) η κάψα της ωοθήκης έχει διηθηθεί

**Ιβ:** περιορισμένη διόγκωση και στις δυο ωοθήκες χωρίς ασκίτη, (ι)η κάψα της ωοθήκης είναι ακέραιη (ιι) η κάψα της ωοθήκης έχει διηθηθεί

**Ιγ:** περιορισμένη διόγκωση και στις δυο ωοθήκες με ασκίτη και εμφάνιση στο υγρό καρκινικών κυττάρων, (ι) η κάψα της ωοθήκης είναι ακέραιη (ιι) η κάψα της ωοθήκης έχει διηθηθεί

**Στάδιο ΙΙ:** ο όγκος εντοπίζεται στη μία ή και στις δύο ωοθήκες με επέκταση στην πύελο, με ή χωρίς ασκίτη.

**Ια:** επέκταση ή μετάσταση στην μήτρα, στις σάλπιγγες ή και στα δύο

**Ιβ:** επέκταση στα πυελικά όργανα

**Στάδιο ΙΙΙ:** ο όγκος στη μια ή στις δύο ωοθήκες με εκτεταμένες μεταστάσεις στο περιτόναιο (επίπλουν, έντερα, μεσεντέριο), με ή χωρίς ασκίτη

**Στάδιο ΙV:** ο όγκος στη μια ή στις δύο ωοθήκες με μακρινές μεταστάσεις έξω από την περιτοναϊκή κοιλότητα, με ή χωρίς ασκίτη

επιπλοκές είναι η συστροφή και η ρήξη της κύστεως (Abell et al., 1965). Το υπερηχογράφημα, το έγχρωμο Doppler, η ακτινογραφία της κοιλιάς, η αξονική και η μαγνητική τομογραφία και η λαπαροσκόπηση βοηθούν σημαντικά στη διάγνωση και εκτίμηση των όγκων. Το καλοήθες τεράτωμα συνήθως εντοπίζεται στη μια ωοθήκη και μόνο ένα 15-20% είναι αμφοτερόπλευρο. Η διενέργεια κυστεκτομής χειρουργικά ή καλύτερα λαπαροσκοπικά, είναι θεραπευτικά επαρκής στις περισσότερες περιπτώσεις. Απαραίτητος είναι ο έλεγχος και της ωοθήκης, για τον αποκλεισμό παρουσίας νεοπλασίας στην άλλη ωοθήκη. Η βιοψία δεν συνιστάται όταν η ωοθήκη έχει μακροσκοπικά όψη και υφή φυσιολογική (Doss et al., 1977).

Το ίνωμα της ωοθήκης, είναι σπάνιος όγκος και αφορά κυρίως τις έφηβες. Ο όγκος είναι συμπαγής, προέρχεται από το αδιαφοροποίητο ινώδες στρώμα της ωοθήκης και είναι καλοήθης. Συνήθως είναι ανώδυνος όγκος και μόνον επί συστροφής μπορεί να προκληθεί συμπτωματολογία οξείας κοιλιάς. Θεραπευτικά διενεργείται εκτομή του ινώματος.

Το γοναδοβλάστωμα, είναι σπάνιος όγκος και συνδέεται με τη γοναδική δυσγενεσία που περιέχει το XY χρωματόσωμα σε φαινοτυπικά θήλυ άτομο (McDonugh et al., 1986). Πρόκειται για συμπαγή διόγκωση, μεγέθους μέχρι 8 cm., αναπτυσσόμενη στη μια ωοθήκη και περιέχει αρχέγονα γεννητικά κύτταρα και κύτταρα από το στρώμα της γεννητικής ταινίας. Οι προκαλούμενες ορμονικές εκδηλώσεις από τον όγκο εξαρτώνται από την υπερίσχυση των αρρένων ή των θήλεων κυτταρικών στοιχείων. Οι δυσγενετικές γονάδες θα πρέπει να εξαιρούνται, χωρίς να είναι απαραίτητη η διενέργεια υστε-

ρεκτομής, διότι ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής είναι αυξημένος (Gordon et al., 1981).

Τα ορώδη κυσταδενώματα είναι συνήθως μονόπλευροι όγκοι (80%), ενώ σε ένα ποσοστό 20% είναι αμφοτερόπλευροι. Περιέχουν διαυγές ορώδες ωχροκίτρινο υγρό και σπανιότερα σοκολατοειδές, εάν έχει προηγηθεί αιμορραγία. Τα βλεννώδη κυσταδενώματα έλαβαν το όνομα από το βλεννώδες περιεχόμενό τους. Συνήθως έχουν μεγάλο μέγεθος και αναπτύσσονται στη μια ωοθήκη (95%). Είναι σπάνιοι όγκοι της παιδικής και εφηβικής ηλικίας και το ποσοστό κακοήθειας είναι μικρό (5%) (Kurman et al., 1977). Η χειρουργική θεραπευτική αντιμετώπιση είναι συντηρητική και συνιστάται στην αφαίρεση μόνον της ωοθήκης.

### Όγκοι από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (germ cell tumors)

Οι κακοήθεις όγκοι από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα συχνότερα προσβάλλουν τις έφηβες και τις νεαρές γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας προσβολής είναι τα 16-21 χρόνια (Troche et al., 1986; Billmire et al., 2004). Οι όγκοι από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από το μεγάλο μέγεθος μέχρι και 45 cm.. Η ορμονική έκκριση ορισμένων όγκων γίνεται αντιληπτή από την εμφάνιση σημείων της πρόωρης ήβης. Συχνά μεθίστανται στους παραορτικούς λεμφαδένες και αναπτύσσονται μέσα στις δυσγενετικές γονάδες.

Τα δυσγερωμάτωμα είναι οι πλέον συχνοί κακοήθεις όγκοι από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (50%) και αποτελούν το 4% όλων των κακοήθων

όγκων. Τα δυσγερμινώματα ομοιάζουν μορφολογικά με το σεμίνωμα των όρχεων. Προσβάλλουν άτομα νεαρής ηλικίας μεταξύ 10-30 χρόνων, με μέσο όρο ηλικίας τα 13 χρόνια. Έχουν σχήμα σφαιρικό ή ελλειψοειδές, περιβάλλονται από κάψα λείας επιφάνειας, και προέρχονται από τα αμετάπλαστα γεννητικά κύτταρα. Το μέγεθός τους ποικίλλει από 3 μέχρι 30 cm. Η σύστασή τους είναι συμπαγής, ελαστική και σε διατομή έχουν χροιά λευκοκίτρινη ή λευκορόδινη. Συνήθως εντοπίζονται στη μια ωθήκη, αν και ένα ποσοστό 10-15%, ανευρίσκονται νεοπλασματικές εστίες και στην άλλη ωθήκη. Τα δυσγερμινώματα αναπτύσσονται σε μικρό ποσοστό και σε ασθενείς με γοναδική δυσγενεσία ή σε δυσγενετικές γονάδες, με XY καρυότυπο. Στις περιπτώσεις που στη ωθήκη συνυπάρχει το δυσγερμίνωμα με το γοναδοβλάστωμα, επιβάλλεται η αφαίρεση και των δύο ωθηκών, διότι το ποσοστό υποτροπής του γοναδοβλαστώματος και στην άλλη ωθήκη είναι υψηλό. (De Palo et al., 1982; Berek and Hacker, 1994). Ένα μικρό ποσοστό των ανώριμων δυσγερμινωμάτων παράγουν β-hCG και AFP από τα κύτταρα της συγκυτιοτροφοβλάστης.

Θεραπευτικά, στην πλειονότητα των ασθενών μετά τη διασφάλιση της περιορισμένης εκτάσεως της νόσου, διενεργούνται περιορισμένης εκτάσεως χειρουργικές επεμβάσεις, όπως αφαίρεση του όγκου (σαλπυγγοθηκηεκτομή), με σκοπό τη διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας. Στα προχωρημένα στάδια της νόσου είναι απαραίτητη η χειρουργική σταδιοποίηση της νόσου, διότι στο ένα τρίτο των ασθενών οι παραορτικοί λεμφαδένες είναι καταλυμένοι (La Polla et al., 1986). Σε αυτές τις ασθενείς διενεργείται ολική υστερεκτομή, η οποία συνοδεύεται από συμπληρωματική ακτινοβολία και χημειοθεραπεία. με ένα από τα δυο χημειοθεραπευτικά σχήματα, το VAC (βινκριστίνη, ακτινομυκίνη -D, κυκλοφωσφαμίδη) ή το VBP (βινκριστίνη, μπλεομυκίνη και σισπλατίνη) (Mitchell et al., 1999).

Το καρκίνωμα από τον λεκιθικό ασκό, είναι ο δεύτερος σε συχνότητα κακοήθης όγκος από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα. Είναι ο πλέον κακοήθης όγκος της ωθήκης και σχεδόν αποκλειστικά προσβάλλει παιδιά και έφηβες. Εντοπίζεται σχεδόν πάντοτε στη μια ωθήκη. Η υφή του είναι μαλακή και η όψη του στίλβουσα, περικλείοντας κυστικές και συμπαγείς περιοχές. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από την ανεύρεση εντός του δικτυωτού σχηματισμού, των σωματίων του Schiller-Duval. Στις σπάνιες επιπλοκές του όγκου είναι ο ασκίτης και η ρήξη. Ο όγκος εκκρίνει μεγάλες ποσότητες AFP, από σχηματισμούς που προσομοιάζουν με τα αρχέγονα κύτταρα του ήπατος και του εντέρου και

η παραγόμενη ποσότητα έχει άμεση σχέση με το μέγεθος του όγκου (O Connor et al., 1994). Οι τιμές της AFP χρησιμεύουν ως αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης στη διάγνωση και στην παρακολούθηση της ανταποκρίσεως του όγκου στη χημειοθεραπεία.

Το ανώριμο κακόηθες τεράτωμα αφορά το 20% των κακοήθων όγκων από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα. Προσβάλλει συχνότερα τις νεαρές έφηβες, ηλικίας κάτω των 15 χρόνων. Είναι συμπαγείς όγκοι, περιέχουν αδιαφοροποίητα εμβρυϊκά στοιχεία και από τα τρία βλαστικά δέρματα. Η πλειονότητα των ανώριμων εμβρυϊκών στοιχείων προέρχεται από το νευρικό ιστό (Nakakuma et al., 1983). Ο όγκος αναπτύσσεται συνήθως στη μια ωθήκη, είναι ασυμπτωματικοί και ένα μικρό ποσοστό αυτών περιέχουν λειτουργικά κύτταρα τα οποία παράγουν β- hCG και AFP. Η έκκριση της β- hCG, μπορεί να προκαλέσει ανεξήγητη κολπική αιμόρροια και η δοκιμασία διαγνώσεως της κνήσεως να αποβαίνει ψευδώς θετική.

Η θεραπεία του ανώριμου κακοήθους τερατώματος εξαρτάται από τη χειρουργική σταδιοποίηση του όγκου. Η πρόγνωση σχετίζεται άμεσα από την περιεχόμενη ποσότητα του ανώριμου νευρικού ιστού, από το βαθμό διαφοροποίησης των κυττάρων και από τις τυχόν υπάρχουσες μεταστάσεις ((Jacobs et al., 1982)). Η εγχειρητική εξαίρεση του όγκου σε συνδυασμό με τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία (VAC), έχει βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών.

Το εμβρυϊκό καρκίνωμα είναι σπάνιος όγκος και είναι υψηλής κακοηθείας. Συνήθως εντοπίζεται στη μια ωθήκη (60%) και συχνά προκαλεί ορμονικές εκδηλώσεις. Σχεδόν το σύνολο των όγκων παράγει την β- hCG και το 70% αυτών συνθέτουν και AFP. Αποτελούν αξιόπιστους δείκτες παρακολούθησής της πορείας της νόσου (Creasman et al., 1979) Στις ορμονικές εκδηλώσεις του όγκου υπάγονται η πρόωρη εμφάνιση των σημείων της ήβης, οι διαταραχές της εμμηνορρυσίας (αμηνόρροια, oligομηνόρροια) και η εμφάνιση της αρρενοποίησης. Θεραπευτικά η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τον συνδυασμό της χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου και τη χημειοθεραπεία (VAC), ενώ η αποτελεσματικότητα της ακτινοβολίας είναι περιορισμένη.

Το χοριοκαρκίνωμα της ωθήκης, το οποίο δεν έχει σχέση με φυσιολογική εγκυμοσύνη, είναι εξαιρετικά σπάνιος όγκος. Προσβάλλει συχνότερα κορίτσια προεφηβικής ηλικίας και συνήθως συνυπάρχει με άλλους κακοήθεις όγκους των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων. Ορισμένοι όγκοι διακρίνονται από την έκκριση μεγάλων ποσοτήτων β- hCG, προκαλώντας την εμφάνιση σημείων ψευδούς πρόωρης ήβης συνοδευόμενης μερικές φορές με κολπική αι-



μόρροια. Είναι εξαιρετικά κακοήθης όγκος και η ανταπόκρισή του στη χημειοθεραπεία είναι περιορισμένη (Zanetta et al., 2001).

Οι μεικτού τύπου όγκοι αντιπροσωπεύουν το 10% όλων των κακοήθων όγκων από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα. Συνήθως περιέχουν δύο ή και περισσότερους ιστολογικούς τύπους κακοήθων όγκων, και με σειρά συχνότητας το δυσγερμίνωμα, το ενδοδερμικό καρκίνωμα του λεκιθικού ασκού και το χοριοκαρκίνωμα της ωθήκης (Homesly et al., 1999). Εκτός των συνήθων συμπτωμάτων που προέρχονται από τη μεγάλη διόγκωση του όγκου (κοιλιακό άλγος, ψηλαφητή διόγκωση της κοιλιάς), συνοδεύονται με σημεία πρόωρης ήβης, διαταραχές της έμμηνου ρύσεως και με τη δοκιμασία διαγνώσεως της κηΐσεως να είναι ψευδώς θετική. Η χειρουργική αντιμετώπιση των μεικτών τύπου όγκων εξαρτάται από τη συνύπαρξη ή όχι του δυσγερμινώματος. Στα αρχικά στάδια της νόσου η αφαίρεση μόνον του ενός εξαρτήματος είναι επαρκής και θα πρέπει να αποφεύγεται η βιοψία της άλλης ωθήκης εφόσον είναι φυσιολογική. Στα προχωρημένα στάδια της νόσου ή σε επιβεβαιωμένη παρουσία δυσγερμινώματος ή σε ύποπτη διόγκωση της άλλης ωθήκης, η αφαίρεση του εξαρτήματος συνδυάζεται και με τη βιοψία της ετερόπλευρης ωθήκης. Στις περιπτώσεις που καθίσταται απαραίτητη η αφαίρεση και των δυο εξαρτημάτων, θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια διατηρήσεως της μήτρας και ωθηθικού ιστού ή ωαρίων με τη μέθοδο της κρυοσυντηρήσεως. Η επιλογή του χημειοθεραπευτικού σχήματος εξαρτάται από τον επικρατούντα ιστολογικό τύπο του όγκου, ενδοδερμικό καρκίνωμα από τον λεκιθικό ασκό ή χοριοκαρκίνωμα της ωθήκης.

### **Όγκοι του στρώματος της γεννητικής ταινίας (sex cord stromal tumors)**

Οι όγκοι του στρώματος της γεννητικής ταινίας αποτελούν το 5% των ωθηθικών όγκων των παιδιών, με τυπικούς εκπροσώπους τον κοκκιοκυτταρικό όγκο, το θήκωμα και το αρρενοβλάστωμα ή ανδροβλάστωμα (από κύτταρα του Sertoli και Leydig) (Evans et al., 1980). Οι πλειονότητα αυτών των όγκων είναι καλοήθεις. Χαρακτηριστικά αυτών των όγκων είναι η κοινή ιστολογική προέλευση, η μορφολογική ομοιότητά τους και η συνύπαρξη όλων των κυτταρικών στοιχείων εντός των όγκων (κοκκώδη κύτταρα, κύτταρα της θήκης, κύτταρα του Sertoli, και τα κύτταρα του Leydig). Ο τύπος των κυττάρων που προεξάγει σε κάθε όγκο και η λειτουργική δραστηριότητά τους, καθορίζει την ονομα-

σία του όγκου και την κλινική τους συμπεριφορά.. Τα νεοπλάσματα αυτά μπορεί να παράγουν δείκτες (inhibin, FRH, FSH, οιστραδιόλη, προγεστερόνη) χρήσιμους στην προεγχειρητική διάγνωση και την παρακολούθηση της πορείας της νόσου των ασθενών. Οι κοκκιοκυτταρικοί όγκοι και τα θηκώματα χαρακτηρίζονται από την αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων, ενώ το αρρενοβλάστωμα χαρακτηρίζεται από την παραγωγή ανδρογόνων. Αν και το 75% των όγκων που εμφανίζονται στα κορίτσια πριν την έναρξη της εφηβείας είναι ορμονικά ενεργοί, μόνον το 25% προκαλούν την εμφάνιση πρόωρων σημείων της ήβης. Στις έφηβες η ανάπτυξη αυτών των όγκων εκδηλώνεται με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, τάση των μαστών και υπερμηνόρροια (Brown et al., 2005). Πηγή των οιστρογόνων είναι τα κύτταρα της θήκης. Οι κοκκιοκυτταρικοί όγκοι είναι συχνότεροι από τα θηκώματα.

Οι κοκκιοκυτταρικοί όγκοι είναι οι συχνότεροι όγκοι του στρώματος της γεννητικής ταινίας. Η πλειονότητα των όγκων προσβάλλει κυρίως γυναίκες άνω των 50 χρονών, ενώ μόνο ένα 5% των όγκων προσβάλλει κορίτσια πριν την εφηβεία (Roth et al., 1981). Είναι συμπαγείς όγκοι, σαφώς περιγεγραμμένοι με διάμετρο από λίγα mm μέχρι αρκετά cm. Το 90% των όγκων αναπτύσσονται στη μια ωθήκη. Οι μικρού μεγέθους όγκοι είναι συνήθως συμπαγείς, ενώ οι μεγαλύτεροι σε μέγεθος εμφανίζουν πολυάριθμους κυστικούς χώρους που περιέχουν υγρό.

Στην παιδική ηλικία, ο κοκκιοκυτταρικός όγκος, λόγω της παραγωγής οιστρογόνων, εκδηλώνεται με σημεία ψευδούς πρόωρης ήβης. Ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής ανέρχεται στο 5-10%, αλλά είναι πάντοτε χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Η πλειονότητα των όγκων κατά τον χρόνο της διαγνώσεως ανήκει στο στάδιο I α και η εκτέλεση της εξαρτηματοεκτομής είναι επαρκής, χωρίς να απαιτείται συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Στα προχωρημένα στάδια III και IV και σε υποτροπή της νόσου, χορηγείται ο χημειοθεραπευτικός συνδυασμός BEP (μπλεομυκίνη, ετοποσίδη και οισπλατίνη), εμπειρία που έχει αποκτηθεί από τη θεραπεία των ενηλίκων γυναικών. Με το τέλος της θεραπείας επιβάλλεται η μακροχρόνια παρακολούθηση των νεαρών ασθενών, λόγω του υψηλού ποσοστού κινδύνου υποτροπής και μετά 10 χρόνια.. Εναλλακτικό σχήμα συνδυασμένης χημειοθεραπείας είναι ο συνδυασμός ιφροσφαμίδης, ετοποσίδης, οισπλατίνης και ταξανών. Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά από τη χορήγηση των ταξανών τόσο στην αρχική θεραπεία όσο και στις περιπτώσεις υποτροπής (Nolan et al., 1973).

Το θήκωμα προέρχεται από τα κύτταρα του στρώ-

ματος και ομοιάζουν με τα κύτταρα της έσω θήκης του ωοθυλακίου. Πρόκειται για όγκο ετερόπλευρο, καλά περιγεγραμμένο, με σύσταση σκληρή και χρώματος λευκωπού με πορτοκαλόχρωμες περιοχές. Σπάνια είναι η κακοήθεια του όγκου, όπως και σπανίως προσβάλλει γυναίκες ηλικίας κάτω των 30 χρονών. Η διαφορική διάγνωση από τα ινώματα, τα οποία σε πολλές περιπτώσεις συνοδεύονται από ασκίτη και υδροθώρακα (σύνδρομο Meig's), γίνεται με την ανεύρεση των λιποειδικών ουσιών στα κύτταρα του θηκώματος και από τον υπεροιστρογονισμό που τα συνοδεύει.

Το αρρενοβλάστωμα ή ανδροβλάστωμα ή όγκος από κύτταρα του Sertoli και του Leydig είναι ο συχνότερος αρρενοποιητικός όγκος. Εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες ηλικίας 20-40 χρονών, ενώ η εμφάνιση στα παιδιά συνοδεύεται με κακή πρόγνωση, διότι ο όγκος περιέχει στην ηλικία αυτή ιστούς χαμηλής διαφοροποίησης. Η πλειονότητα των όγκων περιέχει και τα δυο είδη κυττάρων, Sertoli και Leydig. Τα αρρενοβλαστώματα είναι όγκοι συμπαγείς μεγέθους από 5 μέχρι 15 cm, παράγουν τεστοστερόνη και μικρές ποσότητες 17 OH-προγεστερόνης. Η αρχική εκδήλωση του ανδρογενετικού όγκου στις έφηβες και στις ενήλικες επισημαίνεται από την αποθηλυκοποίηση, την αμηνόρροια και έπεται η αρρενοποίηση (Jenson and Norris, 1972). Το 90% των όγκων εντοπίζεται στη μια ωοθήκη και η πλειονότητα δεν παρουσιάζει χαρακτηριστικά κακοήθειας. Η αφαίρεση του εξαρτήματος είναι η εγχείρηση επιλογής για τα νεαρά κορίτσια και για όγκους περιγεγραμμένους σταδίου I α. Στα αρχικά στάδια η επιβίωση ανέρχεται στο 90% των ασθενών. Η αφαίρεση του όγκου επιφέρει την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Η παρακολούθηση των ασθενών πρέπει να είναι μακροχρόνια λόγω του κινδύνου υποτροπής, η οποία συχνότερα εμφανίζεται μέσα στα πρώτα 3 χρόνια από το τέλος της αρχικής θεραπείας. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου και σε υποτροπή, η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την εκτέλεση ολικής υστερεκτομής, ακολουθούμενη από συμπληρωματική χημειοθεραπεία, με το σχήμα BEP.

### Επιθηλιακοί όγκοι

Οι κακοήθεις επιθηλιακοί όγκοι (τα βλεννώδη και ορώδη κυσταδενοκαρκινώματα), σπανίως προσβάλλουν κορίτσια ηλικίας κάτω των 18 χρονών (Barnhill et al., 1985). Στην εφηβική ηλικία συχνότερα παρατηρούνται τα ορώδη κυσταδενοκαρκινώματα από τα βλεννώδη κυσταδενοκαρκινώματα, με μέσο όσο

προσβολής την ηλικία των 14 χρόνων. Η αντιμετώπιση των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα είναι ίδια με αυτήν των ενηλίκων. Στα αρχικά στάδια I και II και με σκοπό τη διατήρηση της γονιμότητας των ασθενών, διενεργείται αφαίρεση του εξαρτήματος και εγχειρητική σταδιοποίηση της νόσου, όπως την έχουμε προαναφέρει (DiSaia and Creasman., 1997). Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία περιλαμβάνει το συνδυασμό ταξόλης και καρβοπλατίνης.

### • Νεότερες θεραπευτικές απόψεις

Τα αποτελέσματα από τις συντηρητικές χειρουργικές επεμβάσεις των όγκων, όπως στις περιπτώσεις της αμφοτερόπλευρης προσβολής των ωοθηκών από τους κακοήθεις όγκους των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων, οι βιβλιογραφικές αναφορές είναι περιορισμένες. Η αποκτηθείσα εμπειρία προέρχεται από τα θεραπευτικά αποτελέσματα αντιμετώπισης παρομοίων όγκων από τους όρχεις, λόγω της ιστολογικής τους ομοιότητας. Οι συντηρητικές χειρουργικές επεμβάσεις συνίστανται στη διατήρηση της προσβεβλημένης ωοθήκης μετά την εξαίρεση του όγκου (ογκεκτομή), ώστε η παραμονή τμήματος του ωοθηκικού ιστού να διατηρεί τις όποιες πιθανότητες μελλοντικής γονιμότητας. Οι εγχειρητικές επεμβάσεις, που έχουν ως σκοπό τη διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας, θα πρέπει να λαμβάνονται μετά από προηγούμενη συζήτηση και συγκατάθεση όλων των ενδιαφερομένων. Με τις σημερινές δυνατότητες της κρουσυντηρήσεως των ωαρίων, διευκολύνονται οι γιατροί στην επιλογή πιο ριζικών αποφάσεων. Στις ασθενείς που είναι επιβεβλημένη η αμφοτερόπλευρη σάλπιγγωθηκεκτομή, θα πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια διατηρήσεως της μήτρας για να υπάρξει η δυνατότητα εφαρμογής των νεότερων μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η έλλειψη εμπειρίας στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με όγκους από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα της ωοθήκης, λόγω της σπανιότητας των περιστατικών, δεν επιτρέπει την εφαρμογή ιδανικών χημειοθεραπευτικών δοσολογικών σχημάτων. Έτσι, αναγκαστικά δανειζόμαστε την επιλογή των θεραπευτικών σχημάτων από την αποκτηθείσα εμπειρία της θεραπείας όγκων των όρχεων. Το 1970 όταν για πρώτη φορά εφαρμόστηκε το πρώτο χημειοθεραπευτικό σχήμα VAC (βινκριστίνη, ακτινομυκίνη-D και κυκλοφωσφαμιδη.), είχε δώσει καλά αποτελέσματα, βελτιώνοντας σημαντικά την επιβίωση των ασθενών. Μειονεκτήματα της δράσης του VAC ήταν η υψηλή θνησιμότητα των ασθενών με προχωρημένο στάδιο της νόσου, άνω του 50%, και το υψηλό ποσοστό υποτροπής της νόσου σε ασθενείς

νείς με παραμονή μεγάλου τμήματος του όγκου.

Τη δεκαετία του 1980 το προηγούμενο σχήμα αντικαταστάθηκε με το σχήμα BVP, συνδυασμός μπλεομυκίνης, βινκριστίνης και σισπλατίνης. Αργότερα όταν διαπιστώθηκε η ισχυρή δράση της ετοποσίδης (VP-16) σε αντιστοιχούς όγκους των όρχεων, αντικατέστησε την βινκριστίνη στο προηγούμενο σχήμα. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα BEP (συνδυασμός μπλεομυκίνης, ετοποσίδης και σισπλατίνης) είναι το σημερινό χρησιμοποιούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα (Dimopoulos et al., 2004). Το BEP δεν συνιστάται σε ασθενείς με ανώριμο κακώθες τεράτωμα σταδίου Ι α, grade 1 και 2, και σε δυσγερμίνωμα σταδίου Ια (Kondagunta et al., 2005). Η πλειονότητα των ασθενών με όγκους των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων, που αντιμετωπίζονται με τις πρόσφατες θεραπευτικές μεθόδους, χειρουργικές και χημειοθεραπείας, ευελπιστείται να αυξηθεί η επιβίωση σημαντικά (Morowitz et al., 2003; Rogers et al., 2004). Η πλειονότητα των ασθενών μετά την αποπεράτωση της αρχικής θεραπείας (90%), είναι ελεύθεροι της νόσου μακροχρονίως (Young and Scully, 1982). Ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου είναι υψηλός στις παρακάτω κατηγορίες ασθενών α) ασθενείς με προχωρημένο στάδιο της νόσου Ι Ι Ι και Ι V β) ασθενείς με όγκο ανώριμου κακώθους τεράτωματος, grade 3 γ) ασθενείς με όγκο από ενδοδερμικό καρκίνωμα του λεκιθικού ασκού και δ) σε ασθενείς με υψηλές τιμές καρκινικών δεικτών.

## Συμπέρασμα

Οι όγκοι του γεννητικού συστήματος στην παιδική και εφηβική ηλικία είναι σπάνιοι και η πλειονότητα αυτών προέρχεται από τις ωοθήκες. Οι θεραπευτικές αρχές γενικώς είναι ίδιες με εκείνες των ενηλίκων. Η διατήρηση της ωοθηκικής λειτουργίας και της γονιμότητας στις νεαρές ασθενείς είναι ζωτικό θέμα το οποίο επηρεάζει την επιλογή της θεραπευτικής επεμβάσεως. Η θεραπεία πρέπει να παρέχεται μόνον σε μεγάλα αντικαρκινικά κέντρα που υπάρχουν εξειδικευμένοι χειρουργοί, ογκολόγοι και συνοδές ειδικότητες απαραίτητες στην αντιμετώπιση και στην επιτυχημένη έκβαση. Ο προεγχειρητικός έλεγχος, σε συνδυασμό με τον καθορισμό του βαθμού διαφοροποίησης των κυττάρων του όγκου και του σταδίου της νόσου, καθορίζει την εξατομικευμένη θεραπεία της κάθε ασθενούς. Η εγχειρητική αντιμετώπιση σε συνδυασμό με την εφαρμογή επιθετικής χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, έχει βελτιώσει σημαντικά το προσδόκιμο επιβιώσεως πολλών νεαρών ασθενών με όγκους του γεννητικού συστήματος.

## Genital tract tumors in childhood and adolescence

Kellartzis I. D.

1st Department of Obstetrics and Gynecology of Aristoteles University of Thessaloniki, Greece

Correspondence: D.I. Kellartzis

E-mail: john\_kellar@hotmail.com

### Summary

Malignant neoplasm is very uncommon in children. After injuries, cancer is the second cause of death in this age group. Tumors of the female genital tract are rare in childhood and adolescence and malignant tumors are extremely rare. Only 2-5% of malignant pediatric tumors occur in the reproductive organs. Of these, ovarian cancer is the most frequent (65-70%), although cancers also arise in the vagina, vulva or uterus. The ovarian malignancies are most likely to occur at puberty, whereas other reproductive tract tumors appear in younger children and infants. Certain tumors, eg. the mesodermal mixed tumor, the dysgerminoma and teratoma, are comparatively more frequent than in adult tumors are rarely seen. Diagnosis and management in adolescence is easier than in the very young and the problems encountered are less specialized. The principles of treatment are generally the same as in adults, but preservation of ovarian function and fertility is a central issue. Surgery, radiotherapy, chemotherapy or combinations therefore have led to promising treatment plans and have improved survival rates.

*Key words:* adolescence, childhood, gynecological tumors

### Βιβλιογραφία

- Abell, M.R., Johnson, V.J. and Holtz, F. (1965) Ovarian neoplasms in childhood and adolescent. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 92, 1059.
- Abu-Rustum, N.R., Su, W., Levine, D.A. et al. (2005) Pediatric radical abdominal trachelectomy for cervical clear cell carcinoma: a novel surgical approach. *Gynecol. Oncol.* 97, 296-300.
- Andrassy, R.J., Wiener, E.S., Raney, R.B. et al. (1999) Progress in the surgical management of rhabdomyosarcoma: a 25 year review from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J. Pediatr. Surg.* 34, 731-735.
- Barnhill, D., Heller, P., Brzozowski, P. et al. (1985) Epithelial ovarian carcinoma of low malignant potential. *Obstet. Gynecol.* 65,53.
- Beker, J.S. and Hacker, N.F. (1994) Nonepithelial ovarian and

- fallopian tube cancers. In: Practical Gynecologic Oncology. Berek, J.S. and Hacker, N.F. Eds, Williams and Wilkins. London. Vol. 1: 377.
- Billmire, D., Vinocur, C., Rescorla, F. et al. (2004) Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J. Pediatr. Surg.* 39, 424-429.
- Breen, J.L. and Maxson, W.S. (1977) Ovarian tumor in children and adolescent. *Clin. Obstet. Gynecol.* 20, 607.
- Brown, J., Shvartman, H.S., Deavers, M.T. et al. (2005) The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol. Oncol.* 97, 489-496.
- Creasman, W.T., Fetter, B.G., Hammond, C.B. et al. (1979) Germ cell malignancies of the ovary. *Obstet Gynecol.* 53, 226-230.
- Crist, W., Gehan, E.A., Ragab, A.H. et al. (1995) The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Clin. Oncol.* 13, 610-630.
- De Palo, G., Piloti, S., Kenda, R. et al. (1982) Natural history of dysgerminoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 143, 799.
- Dimopoulos, M.A., Papadimitriou, C., Hamilos, G. et al. (2004) Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. *Gynecol. Oncol.* 95, 6695-700.
- DiSaia and Creaman (1997) In: *Gynecologic Oncology*. Mosby, Baltimore, p.286.
- Doss, N., Fornez, J.P., Vellios, F. et al. (1977) Covert bilaterality of mature ovarian teratomas. *Obstet. Gynecol.*, 50, 651.
- Evans, A.J., Gaffery, T.A., Malkasian, G.D. et al. (1980) Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 thecal cell tumors. *Obstet. Gynecol.* 55, 231.
- Flynt, J. and Gallup, D.G. (1979) Childhood lichen sclerosis. *Obstet. Gynec.* 53, 79S.
- Gribbon, M., Ein, S.H., Mancer, K. et al. (1992) Paediatric malignant ovarian tumours: A 43-year review. *J. Pediatr. Surg.* 27, 480-484.
- Gordon, A., Lipton, D. and Woodruff, J.D. (1981) Dysgerminoma: a review of 158 cases from the Emil Novak Ovarian tumor registry. *Obstet. Gynecol.* 58, 497.
- Herbst, A., and Scully, R.E. (1970) Adenocarcinoma of the vagina in adolescence: a report of seven cases including six clear-cell carcinomas (so called mesonephromas). *Cancer*, 25,745.
- Herbst, A.L. (1981) Clear cell adenocarcinoma and the current status of DES -exposed women. *Cancer*, 48, 484.
- Homesly, H.D., Bundy, B.N., Hurteau, J.A. et al. (1999) Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 72, 131-137.
- Jacobs, A.J., Newland, J.R. and Green, R.R. (1982) Pure choriocarcinoma of ovary. *Obstet. Gynecol. Surv.* 37, 603-609.
- Jenson, R.D. and Norris, H.J. (1972) Epithelial tumors of the ovary: occurrence in children and adolescents less than 20 years of age. *Arch. Pathol.* 94, 29.
- Κελλαοτζής, Ι.Δ., Βαβύλης, Δ., Δαδαμόγιας, Χ., κ.ά. (2003) Νεοπλασματικά οσθηκίων στην εφηβεία σειρά ασθενών κατά την περίοδο 1992-2002. Πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου Δημοσίευση στα πρακτικά. Θεσσαλονίκη.
- Kondagunta, G.V., Bacik, J., Donadio, A. et al. (2005) Combination of paclitaxel, isosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 23, 6549-6555.
- Kurman, R.J. and Norris, H.J. (1977) Malignant germ cell tumors of the ovary. *Hum. Pathol.* 8, 551.
- Lang, W.R. (1967) Gynecologic examination of the immature and maturing female. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 142, 618.
- La Polla, J., Andersson, B. and Benda, J. (1986) Management of ovarian dysgerminoma. Presented at the fourteenth annual meeting of the oncologists, Monterey, California, May 1986.
- Μανταλενάκης, Ι. Σέργιος. (1996) Σύνοψη Μαιευτικής και Γυναικολογίας. Γ Έκδοση. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα.
- McNall, R.Y., Nowicki, P.D., Miller, B. et al. (2004) Adenocarcinoma of the cervix and vagina in pediatric patients. *Pediatr. Blood Cancer*, 43, 289-294.
- Mc Donough, P.G., Tho, ST, Trill, J. et al. (1986) Use of two different deoxyribonucleic acid probes to detect Y chromosome deoxynucleic acid in subjects with normal and altered Y chromosomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 154, 737.
- Mitchell, P.L., Al-Nasiri, N., Norris, R. et al. (1999) Treatment of nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors: an analysis of 69 cases. *Cancer*, 85, 2232-2244.
- Morowitz, M., Huff, D. and von Allmen, D. (2003) Epithelial ovarian tumors in children: a retrospective analysis. *J. Pediatr. Surg.* 38, 331-335.
- Nag, S., Tippin, D. and Ruymann, F.B. (2003) Long -term morbidity in children treated with fractionated high-dose-rate brachytherapy for soft tissue sarcomas. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 25, 448-452.
- Nakakuma, K., Tashiro, S., Uemura, K. et al. (1983) Alpha-feto-protein and human chorionic gonadotropin in embryonal carcinoma of the ovary., a 3-year survival case. *Cancer*, 52, 1470-1472.
- Nolan, T., Gallup, D.G., Dufour, D.R. et al. (1873) Recurrence of gonadal stromal cell tumor (Sertoli Leydeg cell with heterologous elements) in a teenager. *Gynecol. Oncol.* 15, 111.
- Norris, H.J., Zirkin, H.J. and Benson, W.L. (1976) Immature (malignant) teratoma of the ovary. *Cancer*, 37, 2359.
- O'Connor, D.M. and Norris, H.J. (1994) The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 13, 283-289.
- Pauls, K., Franke, E.E., Buttner, R. and Zhou, H. (2005) Gonadoblastoma : evidence for a stepwise progression to dysgerminoma in a dysgenetic ovary. *Virchows Arch* 447, 603-609.
- Peccatori, F., Bozzani, C., Chiari, S. et al. (1995) Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors: 10 years experience of 129 patients. *Obstet. Gynecol.* 86, 367-372.
- Rogers, P.C., Olson, T.A., Cullen, J.W. et al. (2004) Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumours: a Pediatric Intergroup Study- Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. *J. Clin. Oncol.* 22, 3563-3569.
- Roth, L.M., Anderson, M.C., Govan, A.D.T. et al. (1981) Sertoli-Leydig cell tumors: a clinicopathologic study of 34 cases. *Cancer*, 48, 187-191.
- Schneider, D.T., Calaminus, G., Wessalowski, R. et al. (2003) Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J. Clin. Oncol.* 21, 2357-2363.
- Solomon, L.A., Zurawin, R.K. and Edwards, C.L. (2003) Vaginoscopic resection for rhabdomyosarcoma of the vagina: a case report and review of the literature. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 16, 139-142.
- Tewari, K., Cappuccini, F., Disaia, P.J. et al. (2000) Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet. Gynecol.* 95, 128-133.
- Troche, V. and Hernandez, E. (1986) Neoplasia arising in dysgenetic gonads. *Obstet. Gynecol. Surv.* 41, 74-79.
- Young, R.H. and Scully, R.E. (1982) Ovarian sex cord-stromal tumors : recent progress. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1, 101-123.
- Zanetta, G., Bonazzi, C., Cantu, M. et al. (2001) Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J. Clin. Oncol.* 19, 1015-1020.