



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Patologia**

REBECA DE CARVALHO LUNA

**TERATOMA IMATURO DE OVÁRIO:
REVISÃO DE LITERATURA**

**Rio de Janeiro
2025**

REBECA DE CARVALHO LUNA

TERATOMA IMATURO DE OVÁRIO: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Patologia.

Orientadora: Profa. Dra. Aretha Brito Nobre

Revisão: Profa. Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

L961t Luna, Rebeca de Carvalho.

Teratoma imaturo de ovário: revisão de literatura. / Rebeca de Carvalho Luna. – Rio de Janeiro, 2025.

21f: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Patologia, Rio de Janeiro, 2025.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Aretha Brito Nobre.

Revisora: Prof.^a Dr.^a Shirley Burburan.

1. camadas germinativas. 2. neoplasias ovarianas. 3. patologia. 4. teratoma.
I. Nobre, Aretha Brito (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 65


REBECA DE CARVALHO LUNA

Teratoma imaturo de ovário: revisão de literatura


Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Patologia.

Aprovado em: 20 de março de 2025.


Banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **ARETHA BRITO NOBRE**
Data: 20/03/2025 08:21:01-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Nome do Orientador

Documento assinado digitalmente
 **ELISSA OLIVEIRA DA FONSECA**
Data: 20/03/2025 09:05:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Nome do Avaliador

Documento assinado digitalmente
 **TATIANA FONSECA ALVARENGA**
Data: 20/03/2025 09:42:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Nome do Avaliador

Rio de Janeiro

2025

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar minha gratidão primeiramente a Deus, nosso criador e especialmente a minha orientadora Dra. Aretha.

Gratidão a todos os professores que, ao longo destes três anos, contribuíram para a minha formação e toda a equipe multiprofissional que nos auxilia.

Gratidão ao INCA por ser uma Instituição que acolhe pacientes que estão passando pelo câncer, trazendo esperança, alento, cura e alívio.

*O correr da vida embrulha tudo. A vida é
assim: esquentando e esfria, aperta e daí
afrouxa, sossega e depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem.*
Guimarães Rosa

RESUMO

Luna, Rebeca de Carvalho. **Teratoma imaturo de ovário**: revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Patologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

O presente estudo compreende uma revisão de literatura de teratoma Imaturo de ovário quanto aos seus aspectos histopatológicos e critérios diagnósticos. O teratoma imaturo é um tumor ovariano maligno, composto por três camadas germinativas, tendo como principal componente o neuroepitélio imaturo. Com incidência rara, ocorre principalmente nas duas primeiras décadas de vida. A sua graduação histológica é baseada na proporção do componente neuroepitélio imaturo em campo microscópico de baixo aumento. Essa patologia pode ser única ou estar relacionada a outros componentes não teratomatosos de célula germinativa. Este tumor pode ainda apresentar diferenciação somática como sarcoma e carcinoma. Existem questões ainda controversas sobre este tumor como estadiamento, definição de foco de tumor Yolk Sac e o significado de biomarcadores séricos tumorais.

Palavras-chave: camadas germinativas; neoplasias; ovário; patologia; teratoma.

ABSTRACT

LUNA, Rebeca de Carvalho. **Immature ovarian teratoma**: literature review. Final Paper (Medical Residency in Pathology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

This study comprises a literature review of immature ovarian teratoma regarding its histopathological aspects and diagnostic criteria. Immature teratoma is a malignant ovarian tumour, composed of three germ layers, with the immature neuroepithelium as its main component. With a rare incidence, it occurs mainly in the first two decades of life. Its histological grading is based on the proportion of the immature neuroepithelium component in a low-magnification microscopic field. This pathology may be unique or be related to other non-teratomatous germ cell components. This tumour may also present somatic differentiation such as sarcoma and carcinoma. There are still controversial issues about this tumour such as staging, definition of the focus of the Yolk Sac tumour and the meaning of serum tumour biomarkers.

Keywords: germ layers; neoplasms; ovary; pathology; teratoma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Tecido neuroectodérmico imaturo

6

LISTA DE ABREVIATURAS

AFP	Alfa-fetoproteína
TI	Teratoma imaturo
YST	Tumor Yolk Sac

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1	DEFINIÇÃO.....	4
2.2	EPIDEMIOLOGIA.....	4
2.3	CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS.....	4
2.4	ASPECTOS MICROSCÓPICOS	5
2.5	GRADUAÇÃO E ESTADIAMENTO DO TERATOMA IMATURO DE OVÁRIO	5
2.6	FOCO MICROSCÓPICO DE TUMOR YOLK SAC.....	6
2.7	ALFA-FETOPROTEÍNA (AFP) E TERATOMA IMATURO DE OVÁRIO.....	7
2.8	GLIOMATOSIS PERITONEI E GLIOMATOSE NODAL NO TERATOMA IMATURO DE OVÁRIO	7
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	8
	REFERÊNCIAS	9

1 INTRODUÇÃO

Este estudo consiste em uma revisão de literatura sobre os aspectos histopatológicos e critérios de diagnóstico do teratoma imaturo.

O teratoma ovariano é um tipo de tumor de célula germinativa. Sua origem é uma incógnita que tem sido alvo de estudo e intrigante e debate entre especialistas (Talerman, 2002).

Existem três tipos de teratomas ovarianos que são classificados como maduro, imaturo e monodérmico. O teratoma maduro tem natureza benigna, constitui 95% de todos os teratomas e também pode ser chamado de cisto dermoide. A sua dimensão varia de 7 a 15 cm; microscopicamente possui tecidos bem diferenciados, derivados das três camadas germinativas (ectoderma, mesoderma e endoderma). É caracterizado por ser unilateral, cístico, raramente septado e ocasionalmente pode conter uma protuberância designada nódulo Rokitanski. Estruturas como tecido ósseo, dente, cabelo, sebo, tecido gorduroso e queratina estão presentes neste tipo de tumor (Moraru *et al.*, 2023).

Outro tipo de teratoma é o teratoma monodérmico que é formado por elemento histológico único (struma ovarii, tumor neuroectodérmico e tumor carcinoide). O struma ovarii ocorre após os 40 anos, geralmente benigno, caracterizado por células epiteliais colunares e folículos. O tumor neuroectodérmico, usualmente é maligno, sendo constituído geralmente por tumor cerebral primitivo, ocupando a faixa etária de 10-30 anos (Moraru *et al.*, 2023). E o tumor carcinoide pode ser proveniente do ovário como um componente do teratoma cístico (tumor primário), ou de metástases (trato gastrointestinal ou outro local). No tumor ovariano carcinoide primário, este geralmente é unilateral, estando misturado com áreas do teratoma, enquanto que o tumor metastático carcinoide para ovário usualmente é bilateral e apresenta metástases peritoneais (Goldblum *et al.*, 2018). Este tumor é classificado em quatro subtipos: insular, trabecular, mucinoso e estromal, surgindo na menopausa. (Moraru *et al.*, 2023).

O teratoma imaturo ovariano, um tipo maligno de teratoma ovariano é constituído por estruturas embrionárias (imaturas) e tecidos maduros provenientes das três camadas germinativas (ectoderma, mesoderma e endoderma), apresentando como elemento principal o neuroepitélio. (Goldblum *et al.*, 2018). O teratoma imaturo constitui 10% dos tumores de células germinativas, sendo correspondente a 35,6%

dos tumores germinativos na população jovem. (Moraru *et al.*, 2023). Este tumor geralmente ocorre nas primeiras duas décadas de vida (Talerman, 2002), com pico de incidência ocorrendo entre 15 e 19 anos (Smith, 2006). No grupo pediátrico a ocorrência do teratoma imaturo ovariano é rara, com uma taxa de incidência de 2,2/100.000 meninas (Shinkai *et al.*, 2020).

A etiopatogenia do teratoma imaturo ovariano é desconhecida, hipóteses sugerem que o tumor poderia surgir de ovócitos durante o processo de foliculogênese (Balakrishnan, 2013), outras apontam para origem de células tronco pluripotentes ou células fetais remanescentes. Supõe-se que estas células sofrem uma metaplasia em decorrência de processos inflamatórios que possam repercutir na formação da neoplasia (Stolnicu, 2017). Os fatores moleculares e genéticos do teratoma imaturo continuam incertos e inexplorados (Balakrishnan, 2013).

A sua graduação histológica é baseada de acordo com a proporção do componente neuroepitelial imaturo, atingindo níveis de 1 a 3 (Shinkai *et al.*, 2020). Esse sistema de graduação é utilizada para prever o comportamento da neoplasia e auxiliar na indicação de quimioterapia no teratoma imaturo. Nesta avaliação é realizada a contagem do número de campos de baixo aumento (40X) que contém neuroepitélio imaturo, o que determina a graduação do tumor. Os graus 2 e 3 são considerados de alto grau por apresentarem alta taxa de metástase (80% se não realizarem quimioterapia) (O'Connor, 1994).

Na maior parte dos casos, cerca de 80% do teratoma imaturo ovariano, costuma ser unilateral, com dimensões maiores que o teratoma maduro e pode apresentar-se sólido, cístico ou misto. O seu interior é preenchido por sebo, mucina e fluido seroso (Moraru *et al.*, 2023).

O teratoma imaturo pode ser puro ou estar correlacionado com outros elementos não teratomatosos de tumor de célula germinativa. O teratoma imaturo pode ainda apresentar diferenciação somática como sarcoma, carcinoma ou elementos neuroectodérmicos extensivos. Algumas questões ainda são dilemas na área do estadiamento e diagnóstico do teratoma imaturo, como o melhor a definição do significado do foco microscópico de tumor Yolk Sac, avaliação dos biomarcadores séricos tumorais e transformação para malignidade somática (Pashankar *et al.*, 2022).

A metástase no teratoma imaturo pode atingir linfonodos, fígado e outros órgãos. Além disso, depósitos peritoneais quando formados por tecido glial maduro, são chamados '*gliomatosis peritonei*'. Existem tópicos não bem estabelecidos sobre a

recorrência desse tumor após a ressecção completa do mesmo, resposta à quimioterapia e sobre os níveis séricos de AFP e sua correlação com o tumor Yolk Sac (que pode estar associado ao teratoma) ou persistência do teratoma imaturo (Pashankar *et al.*, 2022).

Em relação ao prognóstico, a sobrevivência nos primeiros cinco anos é de cerca de 91,2%. Correlacionando o estadiamento do FIGO com as taxas de sobrevivência do teratoma imaturo em cinco anos das mulheres diagnosticadas com este tumor nos estágios I, II, III e IV tem respectivamente 99,7%, 95%, 81% e 71,8% de sobrevivência, enquanto que em relação a graduação da patologia ao diagnóstico graus 1, 2 e 3 estão relacionados de forma respectiva a uma taxa de sobrevivência em cinco anos de 98,7%, 95,8% e 91% (Chan *et al.*, 2016).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO

O teratoma imaturo de ovário é definido como um tipo de tumor ovariano maligno raro, constituído por três camadas germinativas, com presença de tecido imaturo neuroepitelial (Moraru *et al.*, 2023).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

O teratoma imaturo de ovário é um tumor raro, esta patologia representa de 1 a 3% dos tumores malignos de ovário, sendo diagnosticados em crianças e adolescentes na faixa etária de 10 a 30 anos (Chan *et al.*, 2016).

Dados demográficos (Chan *et al.*, 2016) onde coletou dados do período de 1973 a 2012 de dados do SEER, 1307 mulheres mostraram uma média de acometimento da patologia de 24 anos, sendo a distribuição racial percentual de mulheres brancas: 47,3%, hispânicas 22%, negras 15,3%, asiáticas 13,5% e 0,6% de outras raças.

Em relação ao prognóstico, pacientes mais novas apresentaram um melhor prognóstico. Comparativamente asiáticas também apresentaram maior sobrevivência do que brancas e negras (98,7% vs 94,9% e 89,6%). Pacientes com estágios avançados da doença mostraram índice de sobrevivência menor (84,3%), enquanto os estágios I e II apresentaram sobrevivência de 97,1% (Chan *et al.*, 2016).

2.3 CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

Os teratomas de ovário apresentam dimensão de 7 a 35 cm, são geralmente encapsulados com superfície brilhante, são císticos uni ou multiloculares, com presença de áreas sólidas. O fluido pode ser caracteristicamente seroso, mucinoso e hemorrágico. As áreas sólidas são de consistência macia, carnuda e elástica e de coloração que varia de acinzentada, rosada ou amarelada. No seu interior pode-se encontrar áreas de necrose, hemorragia, além de estruturas calcificadas como dentes, ou pelos (Norris *et al.*, 1976).

2.4 ASPECTOS MICROSCÓPICOS

O teratoma imaturo de ovário é formado por tecidos maduros e imaturos derivados das três camadas germinativas, ectoderme, mesoderme e endoderme e divergindo do teratoma maduro de ovário, o teratoma imaturo possui componentes imaturos (embrionários). O tecido neural é o principal representante da ectoderme; a mesoderme no tumor é constituída geralmente por tecido fibroso, conectivo, cartilagem, músculo liso ou estriado, tecido linfóide e mesênquima embrionário pouco diferenciado; já os componentes da endoderme são compostos por epitélio colunar, ciliado, epitélio gastrointestinal ou renal (Talerman, 2002). O neuroepitélio imaturo é composto por rosetas e espaços semelhantes a glândulas, pode ser encontrado também fundido à áreas sarcomatoides, grupo de células pequenas, com citoplasma escasso e núcleo redondo hipercromáticas (O'Connor *et al.*, 1994) .

A variação da maturidade destes tecidos ocorre de forma desordenada em todo o tumor, por isso uma amostragem adequada do tumor faz-se necessário para um diagnóstico preciso pois os teratomas imaturo pode estar associado com outro tipo de neoplasia de célula germinativa, como Yolk Sac, disgerminoma e carcinoma, coriocarcinoma (Talerman, 2002).

Em relação a amostragem adequada do tumor, uma regra geral a ser seguida nos tumores de células germinativas, deve ser representado um bloco de tecido para cada centímetro do diâmetro máximo da neoplasia (Norris *et al.*, 1976).

2.5 GRADUAÇÃO E ESTADIAMENTO DO TERATOMA IMATURO DE OVÁRIO

Segundo o sistema de graduação em três níveis a graduação do teratoma imaturo de ovário é baseado na quantidade de neuroepitélio, sendo classificado de 1 a 3 (Pashankar *et al.*, 2022).

De acordo com o sistema de classificação em três níveis a quantidade de neuroepitélio imaturo é classificada da seguinte forma (O'Connor *et al.*, 1994):

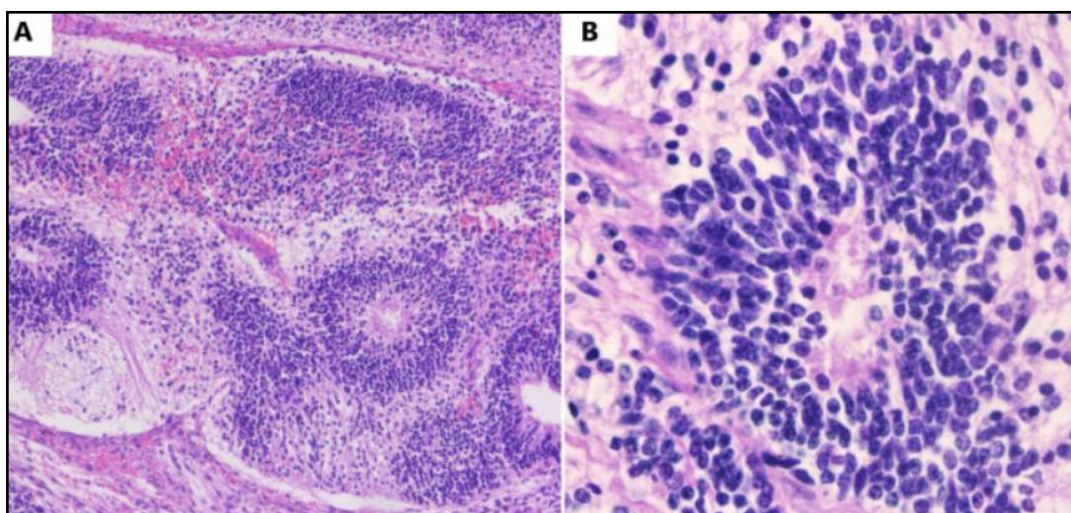
- Grau 1: a quantidade de neuroepitélio imaturo não excede 1 campo de baixa potência (40x);
- Grau 2: a proporção de neuroepitélio imaturo atinge mais que 1 campo de baixo aumento de qualquer lâmina mas não ultrapassa três campos de baixa ampliação (40x);

- Grau 3: o neuroepitélio imaturo de qualquer lâmina se estende a mais de 3 campos de baixa potência (40x);
- Grau 0: esses teratomas contêm apenas elementos maduros.

Devido ao alto índice de metástase, os pacientes com teratomas imaturos de alto grau (2 e 3) são submetidos à quimioterapia (O'Connor *et al.*, 1994) .

Em relação ao estadiamento do teratoma imaturo de ovário, um acordo foi feito associando o FIGO, com o TNM e COG (grupo de oncologia pediátrica) por não existir consenso sobre esta questão (Moraru *et al.*, 2023).

Figura 1 — Tecido neuroectodérmico imaturo



A: Tecido neuroectodérmico imaturo com rosetas; B: detalhe das rosetas ampliado
Fonte: Moraru *et al.*, 2023.

2.6 FOCO MICROSCÓPICO DE TUMOR YOLK SAC

Uma questão controversa é relacionada a quantidade mínima de tumor Yolk Sac permitida no teratoma imaturo de ovário (Pashankar *et al.*, 2022).

Um tumor misto de tumor de células germinativas é constituído de dois ou mais componentes de tumor de células germinativas maligno (Lokuhetty, 2020), porém uma quantidade mínima específica do segundo componente para classificar como tumor misto de células germinativas não foi estabelecida (Pashankar *et al.*, 2022).

Apesar de divergências na literatura sobre este assunto, a WHO considera que não deve haver foco mínimo de tumor Yolk Sac no teratoma imaturo e se houver um

foco desse tumor no teratoma, a classificação da neoplasia muda para tumor misto de célula germinativa (Pashankar *et al.*, 2022).

2.7 ALFA-FETOPROTEÍNA (AFP) E TERATOMA IMATURO DE OVÁRIO

Cerca de metade dos tumores mistos de células germinativas secretam biomarcadores séricos como a alfa-fetoproteína, gonadotrofina coriônica e lactato desidrogenase. Estes biomarcadores são avaliados no diagnóstico, tratamento e recorrência. Na pediatria, quando há níveis de AFP maiores que 1000 ng/mL suspeita-se que tumor Yolk Sac possa estar presente (Ray-Coquard *et al.*, 2018).

2.8 GLIOMATOSIS PERITONEI E GLIOMATOSE NODAL NO TERATOMA IMATURO DE OVÁRIO

No teratoma imaturo pode ocorrer depósito de tecido glial maduro em tecidos extraovarianos como peritônio e omento, este é chamado de *gliomatosis peritonei*. Já a gliomatose nodal que é definida como presença de depósitos de tecido glial maduro no teratoma imaturo em linfonodos é um acontecimento raro (Alna'irat *et al.*, 2023).

É um assunto controverso o estadiamento patológico de teratoma imaturo com presença de *gliomatosis peritonei* ou gliomatosis nodal. E por ser um acontecimento raro pouco se sabe sobre o prognóstico destes pacientes (Alna'irat *et al.*, 2023).

Nos casos de presença de gliomatosis peritonei a WHO afirma que, se a doença extraovariana estiver restrita a pelve, este teratoma imaturo deve ser classificado como estágio II, porém se a doença extraovariana estiver acima da pelve, este tumor deve ser classificado como estágio III. Além disso, deve constar no relatório da patologia se doença extraovariana é constituída por elementos maduros, ou se há presença de elementos imaturos (Lokuhetty *et al.*, 2020).

Em relação à presença de gliomatose nodal, recomenda-se estadiamento como IIIA se a doença extraovariana estiver localizada abaixo da borda pélvica. Também há necessidade de relatar se a doença extraovariana é constituída apenas por tecido glial maduro (Alna'irat *et al.*, 2023).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços alcançados ao longo do tempo no diagnóstico e tratamento do teratoma imaturo de ovário, existem questões que ainda não estão bem estabelecidas sobre a etiopatogenia da doença, tais como o estadiamento no caso de presença de *gliomatosis peritonei* ou gliomatose nodal, o prognóstico de pacientes com depósitos de doença extraovariana, o significado de níveis elevados de biomarcadores como AFP na persistência do teratoma imaturo de ovário e na presença de foco associado de Tumor Yolk Sac.

REFERÊNCIAS

- ALNA'IRAT, M., MCCLUGGAGE, W. G.; AL-HUSSAINI, M. Ovarian Immature Teratoma with nodal gliomatosis: A case report and literature review. **International Journal of gynecological pathology**, Northern Ireland, United Kingdom, v. 42, n. 6, p. 627-631, 2023.
- BALAKRISHNAN, A., CHAILLET J. R. Role of the inositol polyphosphate-4-phosphatase type II Inpp4b in the generation of ovarian teratomas. **Dev. Biol.** Pittsburgh, USA, v. 373, n. 1, p.118–129, 2013.
- CHAN, J. K., *et al.* The influence of age and other prognostic factors associated with survival of ovarian immature teratoma- A study of 1307 patients. **Gynecol Oncol**, USA, v. 142, n. 3, p. 446-51, 2016.
- GOLDBLUM, J. R. *et al.* **ROSAI AND ACKERMAN'S Surgical Pathology**. Eleven edition, vol 2, Elsevier, 2018.
- LI, J. *et al.* A single-cell chromatin accessibility dataset of human primed and naïve pluripotent stem cell-derived teratoma. **Nature**, Beijing, China, v. 11, n. 1, p. 725, 2024.
- LOKUHETTY, D.; WHITE, V.A.; CREE, I.A. **WHO Classification of Tumours Editorial Board**. Female genital tumours. IARC Press, Lyon, vol 4. 5th ed., 2020.
- MORARU, L. *et al.* Immature teratoma: diagnosis and management - A review of the literature. **Diagnostics**, Targu Mures, Romania, v. 13, n. 9, p. 1516, 2023.
- NORRIS, H. J.; ZIRKIN, H. J.; BENSON, W. L. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. **Cancer**, USA, v. 37, n. 5, p. 2359-2372, 1976.
- O'CONNOR, D. M., NORRIS, H. J. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and reproducibility of grading. **Int J Gynecol Pathol**, Washington, USA, v. 13, n. 4, p. 283-289, 1994.
- PASHANKAR, F. *et al.* Addressing the diagnostic and therapeutic dilemmas of ovarian immature teratoma: Report from a clinicopathologic consensus conference. **European Journal of Cancer**, New Haven, USA, v. 173, p. 59-70, 2022.
- RAY-COQUARD, I., *et al.* On behalf of the ESMO guidelines committee. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO practice guidelines. **Ann Oncol.**, Villejuif, France, v. 29, n. 4, p. 1-18, 2018.

SHINKAI, T. *et al.* Pediatric ovarian immature teratoma: Histological grading and clinical characteristics. **Journal of Pediatric Surgery**, Tsukuba, Japan, v. 55, n. 4, p.707-710, 2020.

SMITH, H. O., *et al.* Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. **Obstetric & Gynecology**, New Mexico, USA, v. 107, n. 5, p.1075-1085, 2006.

STOLNICU, S., *et al.* Mature and Immature Solid Teratomas Involving Uterine Corpus, Cervix, and Ovary. **Int. J. Gynecol. Pathol.** New York, USA, v. 36, n. 3, p. 222-227, 2017.

TALERMAN, A. **Blaustein's pathology of the female genital tract**. Fifth edition, Springer, 2002.

ULBRIGHT, T. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. **Mod Pathol**, Indianapolis, USA, v. 18, n. 2, p. 561-579, 2005.