



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

TERATOMA IMMATURO DELL'OVAIO

Dott.ssa A. Codroma

Caso Clinico: Anamnesi

J.M., 20 aa, peso 75 Kg, altezza 165 cm

An. fam:

- ndp

An. fisiol:

- ha fumato 10 sig/die per 6 aa
- mai E/P

An. patol:

- adenoidectomia a 4 aa
- LPT aprile 2009: annessiectomia destra per teratoma maturo dell'ovaio
- non terapia in atto

An. ginecol:

- dismenorrea - - -
- dischezia - - -
- disuria - - -
- dispareunia - - -

Caso Clinico: Esami Preoperatori

ECO TV 22.04.09: ovaio destro aumentato di volume
15 x 10 x 10 cm, compatibile con

➔ **TERATOMA CISTICO**

MARKERS 24.04.09:

- **AFP:** ↑ 484 ng/mL (v.n. <9)
- **CA 125:** ↑ 285 ng/mL (v.n. <35)
- **CA 19.9:** 23 ng/mL (v.n. <35)
- **CA 15.3:** 12 ng/mL (v.n. <31,3)
- **CEA:** 5 ng/mL (v.n. <3 non fumatori
<5 fumatori)



Caso Clinico: Esami Preoperatori

TAC ADDOME COMPLETO CON MDC 24.04.09:

- voluminosa massa pelvica di 16 x 18 cm, solida, con capsula periferica e struttura marcatamente disomogenea per alternanza di zone solide e liquide, con inclusi calcifici;
- ovaio sinistro apparentemente normale
- non linfadenomegalie
- modesta ascite
- nodulo epatico di 44 mm al VII segmento



METASTASI ?

Caso Clinico: Primo Intervento

27.04.09 LPT:ANNESSIECTOMIA DESTRA, BIOPSIA OVARICA SINISTRA

“..aspirazione del liquido peritoneale per esame citologico, annessiectomia destra (ovaio di **160 x 110 x 90** mm); non si repertano vegetazioni omentali; non masse addominali apprezzabili..”

E.I. ESTEMPORANEO:



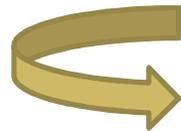
TERATOMA
MATURO



Caso Clinico: Primo Intervento

E.I. DEFINITIVO 05.05.09:

- “.. la massa ovarica è composta da tessuti maturi derivanti da tutte le linee germinali e da focolai di tessuto neuroepiteliale immaturo..”



TERATOMA IMMATURO GRADO I

- tuba indenne, ovaio sinistro: ndp
- citologico ascite: negativo.”

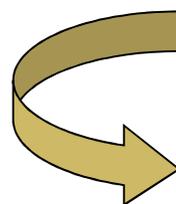
REVISIONE ISTOLOGICA 12.11.09:



TERATOMA IMMATURO GRADO 2

Caso clinico: Postoperatorio

- Biopsia epatica 05.06.09: iperplasia nodulare focale
→ **NEGATIVA**
- Paracentesi ripetute (5,5L il 16.10 e 6L 1 sett. dopo)
- Markers 03.10.09: **CA 125** ↑: 278,22 ng/mL
AFP neg
- TAC 06.10.09: abbondante liquido libero in addome,
utero in sede, regolare
- RMN 14.10.09: abbondante liquido ascitico, alcune
nodularità peritoneali vascolarizzate ai QAI:
verosimile



CARCINOSI PERITONEALE

LPS DIAGNOSTICA

Caso clinico: Secondo Intervento

- Ingresso presso il nostro Reparto 02.11.09
- **03.11.09 LAPAROTOMIA OPERATIVA:**
OMENTECTOMIA PARZIALE E BIOPSIE MULTIPLE:

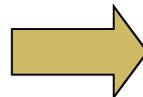
“drenaggio di 3500 cc di ascite sieroematica; **massiva colonizzazione neoplastica dell’omento**; la carcinosi peritoneale interessa docce parietocoliche, emidiaframmi, glissoniana e peduncolo epatico; in fossa iliaca destra grossolano **piastrone neoplastico**, appendice non riconoscibile.

Si procede a cauta viscerolisi e ad asportazione dell’omento fino alla flessura splenica, biopsie multiple. **Residua, dopo omentectomia, grossolana localizzazione neoplastica** che coinvolge la milza e la flessura colica sinistra.

Peritoneal Cancer index 26.

Non sembra possibile ottenere una significativa citoriduzione.

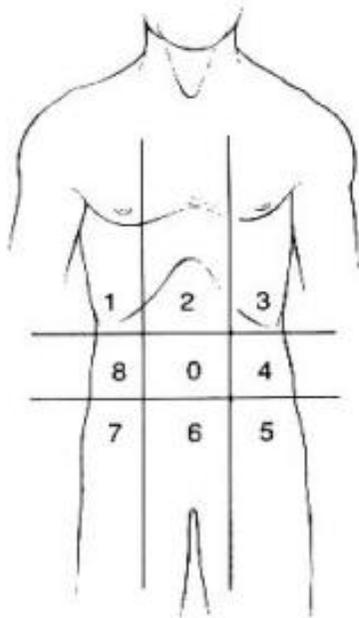
- **E.I. ESTEMPORANEO** di appendici epiploiche e segmento di piccolo omento:



NEUROEPITELIOMA

Caso clinico: Stadiazione

Peritoneal Cancer Index



Regions

- 0 Central
- 1 Right Upper
- 2 Epigastrium
- 3 Left Upper
- 4 Left Flank
- 5 Left Lower
- 6 Pelvis
- 7 Right Lower
- 8 Right Flank

- 9 Upper Jejunum
- 10 Lower Jejunum
- 11 Upper Ileum
- 12 Lower Ileum

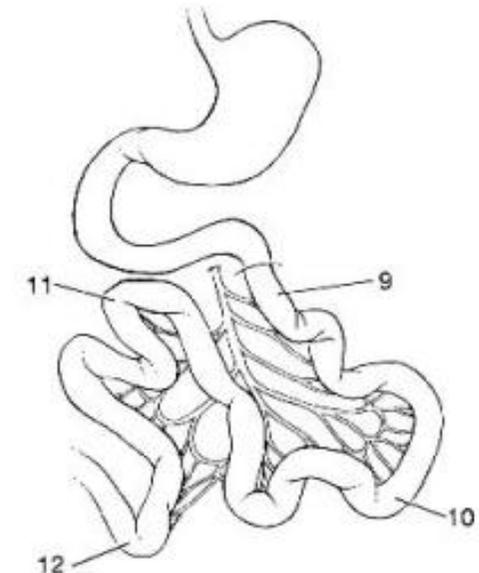
Lesion Size

- 1
- 3
- 2
- 3
- 2
- 1
- 2
- 3
- 1

- 2
- 2
- 2
- 2

Lesion Size Score

- LS 0 No tumor seen
- LS 1 Tumor up to 0.5 cm
- LS 2 Tumor up to 5.0 cm
- LS 3 Tumor > 5.0 cm
or confluence



PCI

26

punteggio massimo: 36

> 20 indicazione a terapia palliativa (RHONDA et al.)

Caso clinico: Postoperatorio

- E.I. DEFINITIVO 16.11.09 :

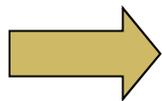
“ Localizzazione peritoneale di neoplasia a cellule piccole e medio-piccole indifferenziate con aspetti di istologici di



NEUROEPITELIO IMMATURO.

*Per taluni aspetti e marcatori si pone l'ipotesi diagnostica di un sarcoma intraaddominale (**intraabdominal desmoplastic small round cell tumor**). Tuttavia le indagini immunohistochimiche non supportano tale ipotesi.*

Focalmente si repertano gruppi di cellule con quadro differenziativo gliale (**gliomatosis peritonei**), estesa invece una quota di cellule neuroepiteliali indifferenziate.”



Il quadro depone per una localizzazione peritoneale di impianti di neuroepitelio immaturo

Desmoplastic small round cell tumor

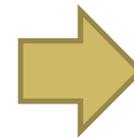
- **Istopatogenesi:** si pensa da cellule germinali del peritoneo.
Caratterizzato da nidi di piccole cellule indifferenziate circondate da uno stroma desmoplastico
- **Immunoistochimica:** positivo per *citocheratina, EMA, desmina, vimentina, NSE*
- **Citogenetica:** esprime la tipica traslocazione $t(11,22)(p13;q12)$
- **Epidemiologia:** molto raro, maschi adolescenti (età media 22 anni, rapporto M/F = 4.7/1)
- **Clinica:** localizzato quasi esclusivamente alla superficie peritoneale, può coinvolgere vari organi addominali, molto rare le localizzazioni extraaddominali. Sintomi aspecifici; molto aggressivo
- **Terapia:** chemio e radioterapia intensive, talvolta previa chirurgia di citoriduzione
- **Prognosi:** estremamente negativa, sopravvivenza media 17-29 mesi

Caso clinico: Postoperatorio

Dimessa il **17.11.09** con diagnosi di



CARCINOSI PERITONEALE DA
ESITI DI TERATOMA IMMATURO
DELL'OVAIO STADIO IIIC



I.O.V.
chemioterapia
(PEB)

Teratoma immaturo: Istogenesi

- **Definizione**: teratoma contenente un grado variabile di tessuto immaturo di tipo embrionale (generalmente neuroectodermico)
- **Classificazione**: **GERM CELL TUMORS**

PRIMITIVE GERM CELL TUMORS	BIFASIC OR TRIFASIC TERATOMAS	MONODERMAL TERATOMAS
• Disgerminoma	• Dermoid cist	• Struma ovarii
• Yolk sac tumors	• Cystic teratoma	• Carcinoid
• Embryonal carcinoma	• Mature teratoma	• Ependymoma
• Poliembrioma	• Immature teratoma	• Malignant melanoma
• Non-gestational choriocarcinoma		• Sebaceous carcinoma
• Mixed germ cell tumor		• ecc..

Teratoma immaturo: Epidemiologia

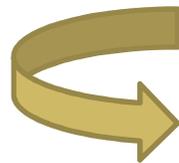
Germ cell tumors: 20% dei tumori ovarici
95% sono teratomi maturi

Teratoma immaturo: 3% dei teratomi
1,4 % dei tumori ovarici

- Incidenza: 0,2 su 100.000 / anno
- Età media: 18 aa (Range: 1-46)

Adolescenti e giovani < 20 aa:

10-20% di tutte le neoplasie ovariche maligne



Tra i più comuni tumori maligni dell'età infantile

Teratoma immaturo: Clinica

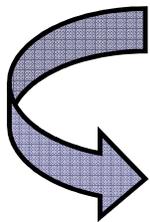
Segni e Sintomi aspecifici :

più comuni

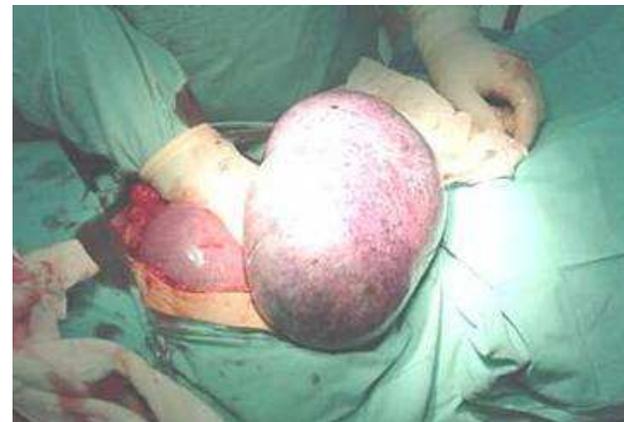
- Discomfort addominale
- Distensione addominale
- Senso di peso
- Anoressia
- Calo ponderale

più rari

- Dolore pelvico
- Dispareunia
- Sintomi di massa
- Addome acuto
(torsione ovarica)

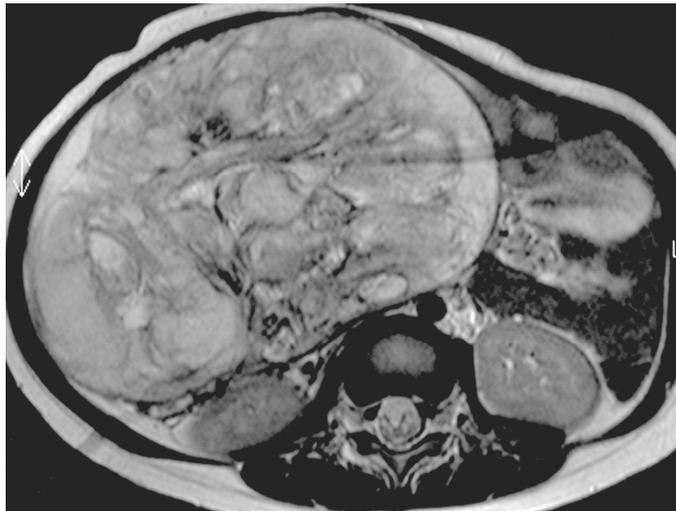


***“l’ovaio
sussurra
i suoi sintomi”***



Teratoma immaturo: Diagnosi

- **Clinica:** palpazione bimanuale retto-vaginale
palpazione addominale
- **Ecografia:**
utile per diagnosi e follow up
alta sensibilità, bassa specificità
color-Doppler per valutare la
vascolarizzazione

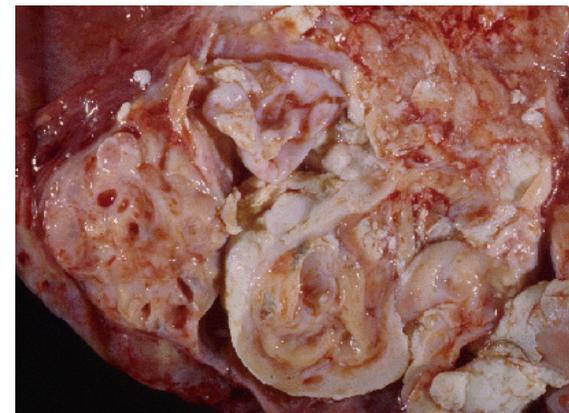
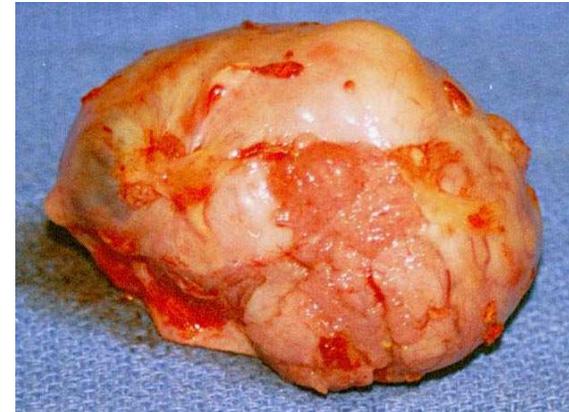


- **Markers:** CA125, AFP, hCG
CEA, CA 19.9, CA15.3
- **TAC o RMN**

Teratoma immaturo: Caratteristiche

Macro:

- UNILATERALE
- Dimensioni da 6 a 35 cm, in media 18 cm
- Solido, carnoso, cistico, di colorito grigiastro
- Può contenere foci di emorragia e necrosi



Genetica: grado **1-2** nel 90 % **diploide**
grado **3** nel 66 % **aneuploide**

Teratoma immaturo: Caratteristiche

Micro:

COMPONENTE IMMATURA

Neuroepiteliale:

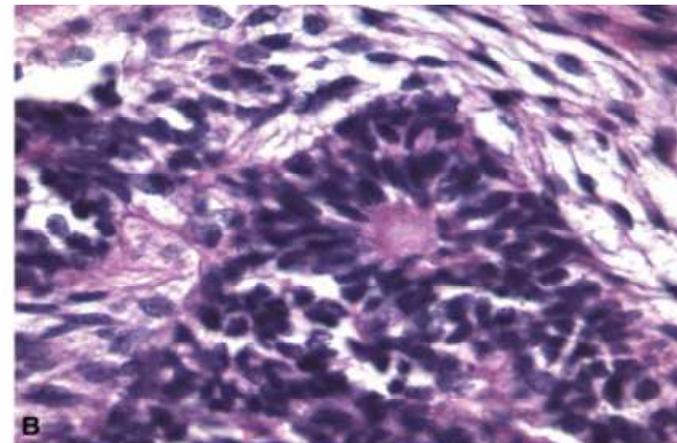
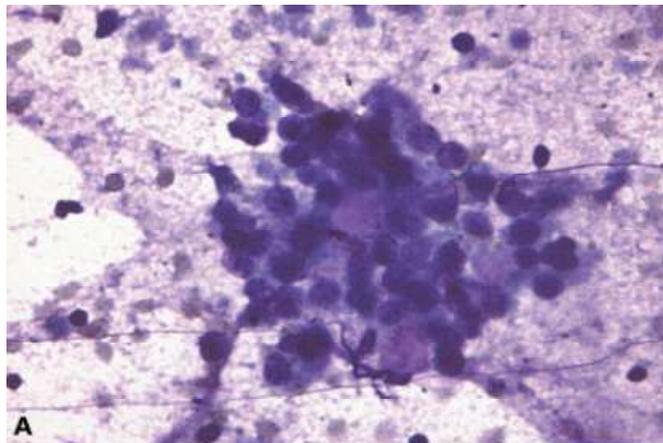
Rosette
circondate da
cellule basofile
con mitosi

Mesenchimale:

Cartilagine,
grasso, osso,
muscolo striato
(immaturi)

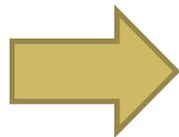
Endoderma:

t. epatico, t.
intestinale, t.
renale (tipo
tumore di Wilms)



Teratoma immaturo: Grading

GRADO 0	Tessuto maturo, attività mitotica scarsa o assente Istologicamente identica a normale neuroglia
GRADO 1	Foci immaturi < 1 per campo a basso ingrandimento (40 x) in ogni vetrino
GRADO 2	Foci immaturi 1-3 per campo a basso ingrandimento (40 x) in ogni vetrino
GRADO 3	Foci immaturi > 3 per campo a basso ingrandimento (40 x) in ogni vetrino



ATTENZIONE AL CAMPIONAMENTO !

Il grado può variare nei differenti impianti perciò:

- 1) Campioni ogni 1-2 cm di tumore
- 2) Esaminare tutti gli impianti

Teratoma immaturo: Management

PRIMA ESPLORAZIONE CHIRURGICA

LAPAROTOMICA!

**Annessiectomia
monolaterale
+
CONGELATORE**

**NO CHIRURGIA
DEMOLITIVA!!!!**

**TERATOMA
MATURO**



Follow up

- **TERATOMA IMMATURO**
- **MATURO CON PREDOMINANZA DI ELEMENTI NEURALI**
- **MASSA > 8 CM** (EINARSSON *et al.*)



STADIAZIONE CHIRURGICA COMPLETA

Teratoma immaturo: Management

..STADIAZIONE CHIRURGICA COMPLETA:

- 1) Washing peritoneale (campionamento ascite)
- 2) Esame addominale completo (ovaio controlaterale, omento, fegato, docce parietocoliche, ecc)
- 3) Biopsie di:
 - aree sospette all'ispezione
 - diaframma
 - omento
- 4) Omentectomia peritoneo del Douglas
- 5) Linfoadenectomia:
 - iliaci interni e iliaci comuni
 - paraortici e perirenali

Teratoma immaturo: Stadiazione

Tabella 66.5 - Stadiazione dei tumori ovarici (FIGO, 1988).

I	Tumore confinato all'ovaio
IA	Crescita limitata ad un ovaio; assenza di ascite; assenza di tumore alla superficie ovarica; capsula intatta
IB	Crescita limitata ad entrambe le ovaie; assenza di ascite; assenza di tumore alla superficie ovarica; capsula intatta
IC	Tumore allo stadio IA o IB, ma con tumore alla superficie ovarica; o con ascite contenente cellule neoplastiche; o con <i>washing</i> peritoneale positivo
II	Tumore che interessa una o entrambe le ovaie, ma con estensione ad altri tessuti pelvici
IIA	Estensione e/o metastasi ad utero e/o tube
IIB	Estensione ad altri tessuti pelvici
IIC	Tumore allo stadio IIA o IIB, ma con tumore alla superficie ovarica; o con capsula rotta; o con ascite contenente cellule neoplastiche; o con <i>washing</i> peritoneale positivo
III	Tumore che interessa uno o entrambe le ovaie con impianti peritoneali al di fuori della pelvi
IIIA	Tumore grossolanamente limitato alla pelvi con linfonodi negativi, ma con documentazione istologica di interessamento microscopico della superficie peritoneale
IIIB	Tumore che interessa una o entrambe le ovaie, con impianti peritoneali che non eccedono i 2 cm di diametro; linfonodi negativi
IIIC	Tumore che interessa una o entrambe le ovaie, con impianti peritoneali che eccedono i 2 cm di diametro e/o linfonodi positivi
IV*	Presenza di metastasi a distanza.

* In presenza di effusione pleurica deve essere presente la citologia positiva.
La presenza di metastasi epatiche parenchimali comporta l'inclusione nello stadio IV, mentre il riscontro di lesioni sulla superficie epatica configura lo stadio III.

Teratoma immaturo: Management

STADIO	GRADO	CHEMIOTERAPIA
Ia	I	Non necessaria
Ia	2	Necessaria vs follow up 
Ia	3	Necessaria
≥ Ia	1,2,3	Necessaria
≥ II	0 (impianti)	Non necessaria <i>Indipendentemente dal grado del tumore ovarico primitivo</i>

Clinico strumentale
ogni 3 mesi nel 1° anno
ogni 6 mesi nel 2° anno
+
LPS diagnostica ogni
6 mesi

BONAZZI et. al

Teratoma immaturo: Chemioterapia

- **VAC** protocol: Vincristina, Actinomomicina-D, Ciclofosfamide

buoni risultati per stadio I non per stadi
più avanzati abbandonata

1980s : introdotto **CISPLATINO**

- **PVB** protocol: Cisplatino, Vinblastina, Bleomicina
- **PEB** protocol: Cisplatino 20 mg / m²
Etoposide 100 mg / m²
Bleomicina 30 mg



3 CICLI di trattamento per STADIO I (gr. 2-3)
> 3 cicli per STADIO > I

Teratoma immaturo: Follow up

**VISITA, MARKERS,
ECO ADDOME e PELVI,
TAC o RMN**

Non ascite
↓ **AFP**
non impianti peritoneali

Ascite
↑ **AFP**
impianti peritoneali

ogni 4 mesi
per i primi 2 anni

ogni 3 mesi
per i primi 2 anni

ogni 6 mesi per altri 3 anni

Teratoma immaturo: Management

CHIRURGIA DI INTERVALLO

Indicata in caso di:

- Residuo tumorale post-CT
- Chirurgia iniziale incompleta
- Stadio incerto
- *In tutti i casi di III stadio (BONAZZI et. al.)*
- *In caso di progressione clinica tipo massa o “growing teratoma syndrome” (BONAZZI et. al.)*



Crescita di massa istologicamente benigna dopo chemioterapia per tumori a cellule germinali

Teratoma immaturo: Prognosi

In era pre-chemioterapica:

GRADING	STADIO I	STADIO II-III
GRADO I	100%	50%
GRADO 2	70%	50%
GRADO 3	35 %	35%

Con cisplatino:



**90-100 % di
guarigione**

Prognosi Riproduttiva:

- 70-83.3 % di fertility rate (DEVAJA et. al.)
- 68-99% di ripresa di mestruazioni regolari (CHEN et. al.)
- 19,7- 72,5 % di gravidanze (CHEN et. al.)

Teratoma immaturo: Conclusioni

- Ottima sopravvivenza con adeguato trattamento
- Buona prognosi riproduttiva



Chirurgia conservativa = prima scelta

Problemi aperti:

- *Linee guida follow up ?*
- *Trattamento per grado 2 ?*



Teratoma immaturo: Bibliografia

- **AA.VV.** Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *World Health Organization Classification of Tumours 2003*; 163-75.
- **Bonazzi C** et al. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol* 1994;84(4)part I:598-604.
- **Chen CH** et al. Fertility preservation with treatment of immature teratoma of the ovary. *J Chin Med Assoc*, 2000;70(5):218-21.
- **Cushing B** et al. Surgical Resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a Report of the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group. *Am J of Obstet Gynecol*. 1999;181(2):353-8.
- **Devaja OM** et al. Current management of immature teratoma of the ovary. *Archive of oncology*. 2000;8(3):127-30.
- **Einarsson JI** et al. Immature ovarian teratoma in an adolescent: a case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004;17(3):187-9.
- **Ramalingam P** et al. Imprint cytology of high-grade immature ovarian teratoma: a case report, literature review, and distinction from other ovarian small round cell tumors. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(8):595-9.
- **Rhonda L, Sugarbaker P.** Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *International Seminars in Surgical Oncology* 2005;2:3.
- **Ramalingam** et al. Imprint Cytology of High-Grade Immature Ovarian Teratoma: A Case Report, Literature Review, and Distinction From Other Ovarian Small Round Cell Tumors. *Diagnostic Cytopathology* 2008;36(8):595-599.
- **Terzic M** et al. Immature ovarian teratoma in a young girl: very short course and lethal outcome. A case report. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15,382-4.