

TERATOMA KISTIK MATUR DENGAN TRANSFORMASI KEGANASAN TIPE KARSINOMA PAPILER TIROID VARIAN FOLIKULAR PADA OVARIUM KANAN

Maria Ulfa^{1*}, Khalif Anfasa², Siti Fatimah Azzahra³

¹ Instalasi Laboratorium Patologi Anatomi, RSUD Siti Fatimah Az-zahra, Palembang, Sumatera Selatan
Email : yaya_80@yahoo.com

Received 19 Juni 2023; accepted 31 July 2023; published 1 September 2023

Abstrak

Teratoma kistik matur merupakan tumor ovarium yang paling sering terjadi pada wanita usia reproduktif. Transformasi keganasan pada teratoma kistik matur jarang terjadi. Transformasi keganasan yang paling umum pada teratoma kistik matur adalah karsinoma sel skuamosa, sedangkan karsinoma tiroid papiler merupakan kejadian yang sangat langka. Kami melaporkan satu kasus Karsinoma Papiler Tiroid Varian Folikular yang timbul dari teratoma kistik matur di ovarium kanan, pada wanita berusia 34 tahun dengan teratoma kistik matur bilateral. Pasien menjalani tindakan salpingo-ooforektomi bilateral. Pemeriksaan mikroskopis ovarium kanan dan kiri menunjukkan gambaran kista dilapisi epitel skuamosa kompleks dengan adneksa kulit berupa folikel rambut dan kelenjar sebacea serta dijumpai tulang rawan matur. Pada ovarium kanan ditemukan komponen jaringan tiroid, membentuk struktur folikular padat, sedikit struktur papiler, dilapisi epitel kuboid hingga kolumner, selapis hingga pseudostratifikasi, inti Sebagian overlapping, bulat-ovoid, pleomorfik, gambaran inti menunjukkan *nuclear groove*, *nuclear clearing*, *Orphan Annie eyes*, dan *nuclear pseudo-inclusi*, sitoplasma eosinofilik. Jumlah mitosis sedikit. Pengecatan IHK TTF-1 menunjukkan hasil positif. Ahli patologi harus melaporkan transformasi keganasan pada teratoma kistik matur agar klinisi dapat memberikan terapi yang spesifik dan adekuat pada pasien.

Kata kunci : teratoma kistik, keganasan, ovarium

Abstract

Mature cystic teratomas are the most common ovarian germ cell tumors in women of reproductive age. The malignant transformation of mature cystic teratomas is a rare entity and the most common malignant transformation is squamous cell carcinoma, whereas papillary thyroid carcinoma is an exceptional event. We reported a case of Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma arising from mature cystic teratoma in the right ovary, in 34 year old woman with bilateral mature cystic teratomas. The patient underwent bilateral salpingo-oophorectomy. Microscopic examination of bilateral ovarii showed cyst lined by stratified squamous epithelium with mature skin appendages (hair follicles and sebaceous glands) and mature cartilage component. In the right ovary we found a thyroid tissue with well-developed follicular, solid and focal papillary structures, composed of cuboidal to columnar epithelial. The nuclei have crowded and overlapping, round to ovoid, pleomorphic, with ground glass ('Orphan Annie' eye) appearance, pseudo-inclusions and nuclear grooves with eosinophilic cytoplasm. The mitotic figures were rare. The result of TTF-1 immunostaining was positive. Pathologists should be aware of malignant transformation and exclude it when investigating mature cystic teratomas in order to specific and adequate therapy.

Keywords : cystic teratoma, malignancy, ovarium

1. Pendahuluan

Teratoma Kistik Matur (TKM) adalah jenis tumor *germ cell* ovarium yang paling banyak ditemukan, terhitung sekitar 20% dari semua tumor ovarium^{1,2,3} Transformasi keganasan pada TKM jarang terjadi, berdasarkan literatur terhitung hanya 1 sampai 3%. Teratoma kistik matur dengan transformasi keganasan umumnya ditemukan pada wanita post-menopause. Jenis transformasi keganasan yang sering ditemukan pada TKM adalah karsinoma sel skuamosa, diikuti jenis lainnya seperti; adenokarsinoma, melanoma, karsinoma sel basal dan tumor karsinoid.⁴ Transformasi menjadi karsinoma papiler tiroid sangat jarang terjadi.² Kami melaporkan satu kasus langka, seorang wanita berusia 34 tahun dengan teratoma kistik matur bilateral dengan transformasi keganasan Karsinoma Papiler Tiroid Varian Folikular (KPT-VP) pada ovarium kanan.

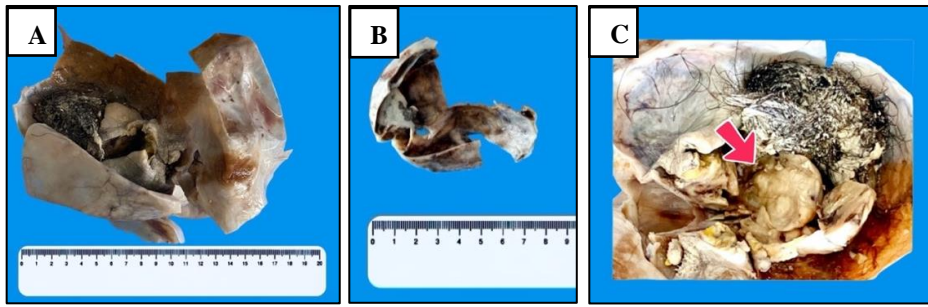
2. Presentasi Kasus

Seorang wanita, berumur 34 tahun, belum menikah, tidak merokok, datang ke klinik ginekologi dengan keluhan nyeri perut dan nyeri buang air kecil sejak tiga bulan terakhir. Tidak ada riwayat tumor sebelumnya dan tidak ada riwayat keluarga dengan tumor terutama tumor ginekologi. Pada pemeriksaan fisik di bagian abdomen teraba massa di iliaka kanan dan terasa nyeri saat ditekan. Hasil pemeriksaan laboratorium rutin umumnya dalam batas normal, kecuali leukosit meningkat menjadi 17,66 10³/ μ l (nilai normal 5-10 10³/ μ l). Penanda tumor CEA meningkat menjadi 30,61 ng/mL (nilai normal 0–2,30 ng/mL). Pasien dilakukan pemeriksaan CT-scan abdomen dengan kontras, hasil menunjukkan tampak massa padat dengan komponen kistik, berukuran 9,77 x13,63 x14,77 cm pada ovarium bilateral (gambar 1), tidak ada kelainan lain yang ditemukan pada organ abdomen. Pasien dilakukan tindakan salpingo-ooforektomi bilateral. Spesimen hasil operasi dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Siti Fatimah Az Zahra untuk dilakukan pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan Makroskopik ovarium kanan tampak massa berukuran 15x13x8 cm, pada potongan berupa

kista berisi rambut dan massa mentega. Dijumpai massa nodular, ukuran 5x3x3 cm, berkapsul, warna putih abu-abu, pada potongan berlobus-lobus warna putih kecoklatan. Pada ovarium kiri ditemukan massa kistik berukuran 7x4x3 cm, berisi rambut dan massa mentega. Kedua massa menunjukkan kapsul yang intak (gambar 2). Pemeriksaan mikroskopik ovarium kanan dan kiri menunjukkan struktur kista dilapisi epitel skuamosa kompleks dengan adneksa kulit matur (folikel rambut dan kelenjar sebacea) dan komponen tulang rawan matur, tidak dijumpai struktur neuroektodermal dan komponen imatur pada keduanya (gambar 3). Pada ovarium kanan dijumpai struktur nodular, berupa jaringan tiroid, berkapsul jaringan ikat fibrokollagen, subkapsular tampak folikel tiroid berbagai ukuran, dilapisi epitel kuboid-kolumnar selapis. Tampak komponen folikular tersusun padat dan sedikit struktur papiler, dilapisi epitel kuboid hingga kolumnar, inti overlapping, bulat-ovoid, pleomorfik ringan, gambaran inti menunjukkan *nuclear groove*, *nuclear clearing*, *Orphan Annie eyes*, dan *nuclear pseudo-inclusi*. Jumlah mitosis sedikit (gambar 4). Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) TTF-1 dan Ki-67 pada jaringan tiroid menunjukkan hasil positif difus untuk TTF-1 dan positif fokal untuk Ki-67. Diagnosis histopatologi menunjukkan Teratoma Kistik Matur pada ovarium bilateral dengan transformasi keganasan Karsinoma Papiler Tiroid Varian Folikular pada ovarium kanan. Setelah operasi pasien dalam kondisi stabil dan dipulangkan dengan membawa surat kontrol ulang ke RSUD Siti Fatimah untuk follow-up pasien selanjutnya.

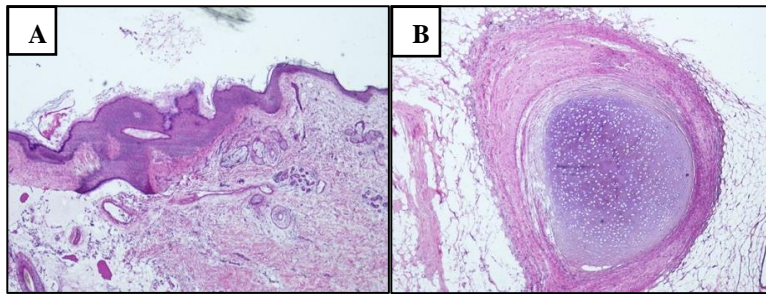


Gambar 1. CT Scan abdomen dengan kontras menunjukkan massa padat dengan komponen kistik

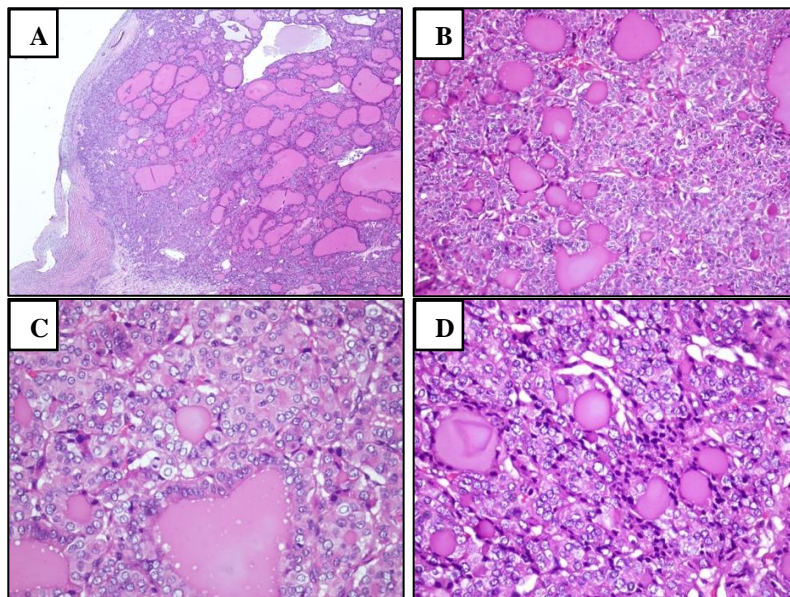


Gambar 2. Makroskopik ovarium kanan (A) ovarium kiri (B) dan massa nodular (C)

- A. Kista ukuran 15x13x8 cm, berisi rambut, massa mentega dan massa nodular.
 B. Kista ukuran 7x4x3 cm, berisi rambut dan massa mentega.
 C. Massa nodular ovarium kanan (panah merah) ukuran 5x3x3 cm, berkapsul, berlobus-lobus.

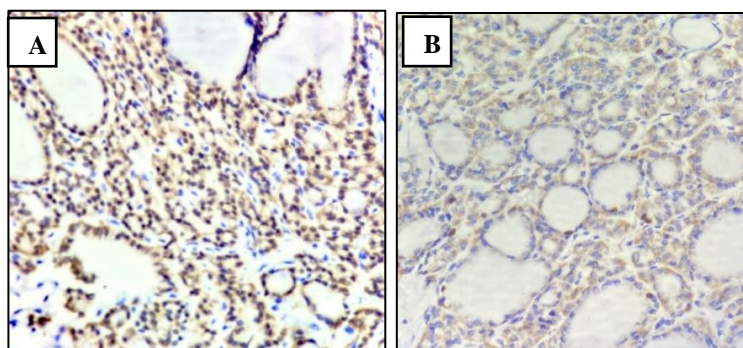


Gambar 3. Mikroskopik komponen ektoderm pada ovarium kanan dan kiri, berupa epitel skuamosa kompleks (A) dan kartilago matur (B) (Pewarnaan HE, pembesaran 100x)



Gambar 4. Mikroskopik Karsinoma Papilari Tiroid varian Folikular pada ovarium kanan.

- A. Tampak massa berkapsul jaringan ikat fibrokolagen.
 B. Subkapsular tampak folikel-folikel tiroid berbagai ukuran dengan lumen sebagian berisi koloid.
 C dan D. Tampak struktur folikel tersusun padat, dilapisi epitel dengan gambaran inti *nuclear overlapping*, *nuclear groove*, *nuclear clearing*, *orphan Annie eyes*, dan *eosinophilic pseudo-inclusi*.
 (Pewarnaan HE, pembesaran ; (A) 40x (B) 100x (C&D) 400x)



Gambar 5. Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) TTF-1 dan Ki-67 pada jaringan tiroid menunjukkan:

- A. IHK TTF-1 positif difus pada inti sel
 B. IHK Ki-67 positif fokal pada inti sel

3. Pembahasan

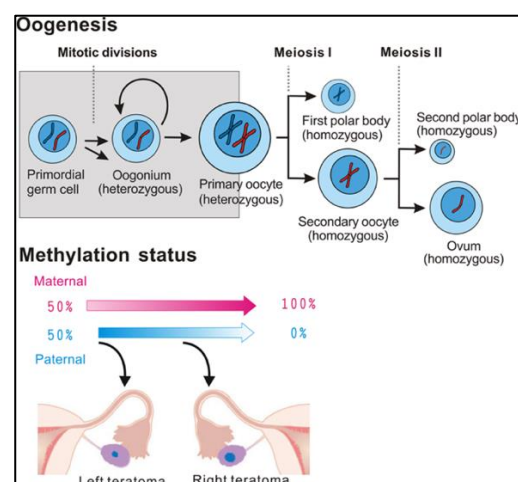
3.1 Epidemiologi

Teratoma kistik adalah neoplasma ovarium asal *germ cell* yang sering ditemukan. Angka kejadian sekitar 20% dari semua jenis tumor ovarium. Tumor ini terjadi pada wanita dari berbagai usia, dengan prevalensi tertinggi pada wanita usia reproduksi dengan rentang usia 20 hingga 50 tahun, hanya sekitar 20% terdeteksi pada wanita post-menopause.^{1,2} Kasus pertama tumor ini dilaporkan oleh Johannes Scultetus pada tahun 1659 dari sediaan hasil otopsi wanita muda yang meninggal karena tumor ovarium yang digambarkan sebagai “kista dermoid ovarium”.^{5,6} Rudolf Virchow (1863) memperkenalkan istilah “teratoma”, yang berasal dari kata Yunani “teras”, yang berarti monster.^{7,8} Ditemukannya jaringan tiroid di dalam teratoma ovarium dilaporkan pertama kali oleh Von Kahlden pada tahun 1895.⁹

3.2 Etiologi dan Patogenesis

Berdasarkan *WHO Classification of Female Genital Tumours*, teratoma matur diartikan sebagai tumor yang terdiri dari komponen jaringan matur yang berasal dari dua atau tiga komponen (ektoderm, mesoderm dan atau endoderm). Etiologi tumor ini belum diketahui pasti, namun secara teori patogenesis dijelaskan berasal dari *germ cell primordial*.¹ Kato Noriko *et al* menyebutkan teratoma matur ovarium dianggap sebagai tumor partenogenetik yang timbul dari satu oosit/ovum yang menunjukkan kegagalan meiosis.¹⁰ Lebih dari seperlima kasus penderita dengan teratoma kistik matur ovarium unilateral berkembang menjadi tumor jinak *metachronous* pada ovarium kontralateral. Hal ini menimbulkan pertanyaan apakah tumor ini hasil dari autoimplant, atau dari *sinchronous* atau *metachronous* yang berulang. Saat ini belum ada metode yang dapat menjelaskan diferensiasi keduanya. Pada tahun 1980, tanda sentromer digunakan untuk membedakan asal-usul teratoma bilateral pada satu pasien.^{11,12} Terdapat empat kemungkinan mekanisme perkembangan teratoma kistik matur pada ovarium bilateral. Yang pertama adalah perkembangan *metachronous* di mana sel-sel tumor original ditangkap pada berbagai tahap oogenesis dan perkembangan dimulai kembali secara independen karena stimulan yang tidak diketahui. Yang kedua adalah perkembangan

sinchronous di mana sel tumor asli yang sama ditangkap pada tahap oogenesis yang sama dan perkembangan secara bersamaan dimulai kembali karena stimulan yang tidak diketahui. Yang ketiga, salah satu teratoma kistik matur adalah tumor primer dan satu lagi merupakan hasil metastasis dari tumor primer. Yang keempat yaitu rekurensi dari sisa teratoma atau menyebar selama operasi. Tidak ada bukti molekuler yang secara jelas mendukung salah satu dari mekanisme ini. Jika karena mekanisme pertama, teratoma kistik matur bilateral pada ovarium harus muncul dalam tahapan yang berbeda dalam proses gen yang dicetak. Jika karena salah satu mekanisme yang tersisa, teratoma kistik matur bilateral harus ada dalam tahap yang sama dari proses gen yang tercetak. Hasil penelitian menunjukkan teratoma kistik matur bilateral disajikan dalam berbagai tahapan proses gen yang tercetak, dan mendukung penjelasan pertama. Metilasi maternal dari SNRPN dan KvDMR semakin meningkat dan metilasi paternal dari H19DMR semakin menurun, sebagai tahap *germ cell* di mana tumor diduga telah muncul. Selama oogenesis, modifikasi epigenetik somatik sebelumnya dihapus dan didapatkan penanda epigenetik *sex-specific* yang baru. Berbagai tingkat hipometilasi H19DMR dan hipermetilasi gen SNRPN dan lokus KvDMR bergantung pada tahap oogenesis dari sel tumor.^{13,14} Asal-usul teratoma kistik matur berada pada awal oogenesis dalam metilasi paternal, yang belum dimulai atau baru saja mulai terhapus dengan pembentukan metilasi maternal (gambar 6).¹²



Gambar 6. Status metilasi dari teratoma kistik matur bilateral pada ovarium selama oogenesis. Saat ovum berkembang di ovarium, metilasi paternal terhapus. Oosit primer ada saat lahir dan

oosit sekunder dilepaskan oleh ovarium selama ovulasi.¹²

Telah dilakukan analisis alterasi genetik pada 9 kasus teratoma kistik matur dengan metode *whole-exome sequencing* (WES) dan hasilnya dibandingkan dengan katalog mutasi somatik pada kanker dan database dbSNP. Hasil studinya mengidentifikasi beberapa gen penting dalam teratoma kistik matur ovarium melalui WES (gambar 7). Mutasi divalidasi pada 15 gen dengan perubahan pada 9 sampel (100%) dan perubahan dalam pengkodean protein (gambar 7A, B). 10 gen teratas yang bermutasi adalah FLG, MUC17, MUC5B, RP1L1, NBPFL, GOLGA6L2, SLC29A3, SGK223, PTGFRN, dan FAM186A. Selain gen-gen tersebut, ada 7 varian dalam ekson dengan perubahan dalam pengkodean protein penting untuk perkembangan teratoma kistik matur ovarium, termasuk PTG-FRN, DUSP5, MPP2, PHLDA1, PRR21, GOLGA6L2, dan KRTAP4-2. Perubahan genetik ini mungkin berperan penting pada etiologi pembentukan teratoma. Selain itu, mutasi pada gen DUSP5 dan PHLDA1 yang ditemukan pada WES dapat membantu menentukan karakteristik teratoma.¹⁵



Gambar 7. Ilustrasi gen yang penting dalam teratoma kistik matur ovarium yang diidentifikasi di WES. Mutasi divalidasi dalam 15 gen dengan perubahan pada semua 9 (100%) sampel.¹²

Teratoma matur dan imatur seringkali menunjukkan homozigositas genetik, hal ini menyiratkan keduanya berasal dari sel germinal dan tahap perkembangan yang sama. Perbedaan tingkat homozigositas dan rekurensi tumor terlihat pada teratoma imatur murni dan tumor *mixed germ cell* dengan komponen teratoma imatur yang menunjukkan dua entitas jalur patogenesis yang berbeda dan dengan perjalanan klinis yang berbeda pula.¹⁵ Teratoma matur dan imatur menunjukkan tingkat metilasi yang serupa, tetapi ada beberapa tingkat metilasi

DNA yang menyimpang pada teratoma imatur. Metilasi DNA adalah mekanisme pencetakan genom, dan menunjukkan mekanisme patogenik yang menunjukkan sub tipe tumor ganas *germ cell* ovarium. Perbedaan epigenetik adalah kunci respons terhadap variasi pola diferensiasi teratoma untuk transformasi dari tumor jinak menjadi ganas.¹⁶

3.3 Gejala Klinis

Gejala klinis pasien teratoma kistik matur bervariasi, diantaranya; pasien datang dengan nyeri perut (47,6%), teraba massa atau pembengkakan perut (15,4%), dan perdarahan uterus abnormal (15,1%). Sakit perut biasanya konstan, ringan atau sedang, tetapi dalam beberapa kasus, bisa nyeri hebat dan akut dikarenakan torsi atau ruptur tumor. Pada anak-anak dan dewasa muda, tumor cenderung lebih mudah bergerak sehingga lebih sering terjadi torsi. Fertilitas sedikit menurun pada beberapa pasien, tetapi dalam 10% kasus, tumor di diagnosis justru selama kehamilan.¹⁷

3.4 Gambaran Mikroskopik

Gambaran mikroskopis jaringan ovarium melalui pemeriksaan histopatologi dengan menggunakan pewarnaan rutin Hematoxyclin dan Eosin (HE), didapatkan sisi luar dinding kista terdiri dari stroma ovarium yang umumnya terhialinisasi, sehingga sulit dikenali. Dijumpai berbagai macam jaringan yang berasal dari tiga lapisan germinal. Jaringan ektodermal, umumnya berupa epitel skuamosa dan adneksa kulit matur, seperti kelenjar sebaceous, ektrin dan folikel rambut. Jaringan otak, glia, jaringan saraf, retina, pleksus koroid, dan ganglia juga dapat ditemui. Dalam beberapa kasus, jaringan glial tampak hiperseluler, sehingga sulit membedakan antara gliosis dan tumor glial derajat rendah, seperti astrocytoma atau oligodendroglioma yang timbul pada teratoma. Jaringan mesodermal seringkali ditemukan struktur tulang dan jaringan lemak. Jaringan endodermal dijumpai komponen gastrointestinal, epitel bronkial, tiroid dan kelenjar salivarius.^{1,17}

3.5 Transformasi Keganasan

Teratoma ovarium berhubungan dengan berbagai komplikasi diantaranya adalah ruptur tumor, torsi, infeksi dan transformasi keganasan.^{18,19} Transformasi keganasan adalah komplikasi yang jarang terjadi dan

merupakan komplikasi terburuk, angka kejadian sekitar 1-3% kasus, terutama pada wanita post-menopause. Sekitar 80% jenis transformasi keganasan adalah karsinoma sel skuamosa (SCC), diikuti adenokarsinoma, tumor karsinoid, melanoma dan sarkoma.^{8,18,20} Penyebab pasti transformasi keganasan pada teratoma matur belum diketahui dengan pasti, namun dilaporkan beberapa faktor resiko yang berhubungan dengan transformasi tersebut, antara lain; peningkatan kadar CA-125, usia tua, ukuran tumor yang besar dan post-menopause.²¹ Transformasi keganasan pada TKM menjadi karsinoma papiler tiroid varian folikular (KPT-VP) sangat jarang terjadi dan hanya sedikit kasus yang dilaporkan, angka

kejadiannya sekitar 0,1%-0,3%.^{22,23} Kasus KPT-VP yang timbul pada TKM pernah pada seorang wanita berusia 19 tahun.²² Selain itu terdapat kasus yang sama pada seorang wanita berusia 65 tahun.²⁴ Gangguan pertumbuhan fisiologis pada TKM dengan transformasi keganasan KPT-VP dapat terjadi pada setiap tahap pematangan sel germinal ovarium yang pada akhirnya mengarah pada transformasi neoplastik. Berbagai jenis mutasi genetik yang dapat mencetuskan transformasi keganasan KPT yang mempelajari mutasi genetik pada TKM dengan komponen struma ovarii yang transformasi menjadi KPT (Tabel 1).²⁵

Tabel 1. Mutasi genetik pada struma ovarii yang dapat mencetuskan transformasi keganasan Papilari Tiroid Karsinoma.¹⁰

PTC	Papillary thyroid carcinoma
BRAF	A proto-oncogene that encodes the B-RAF protein
V600E	missense mutation of the BRAF gene, where valine (V) is substituted by glutamic acid (E) at amino acid 600
G469A	Missense mutation of the BRAF gene within exon 11
K601E	Mutation of the BRAF gene, where amino acid substitution occurs at position 601
KRAS	A proto-oncogene that encodes the K-RAS protein
Q61R	Mutation of the KRAS gene, where glutamine (Q) is substituted by arginine (R) at position 61
NRAS	A proto-oncogene that encodes the N-RAS protein
PTEN	Phosphate and tension homolog gene which encodes an enzyme with tumor suppressor activity
RET/PTC	Rearrangement of the RET gene

Beberapa kelainan molekuler pada KPT yang timbul dalam TKM ovarium disertai komponen struma ovarii, antara lain mutasi titik di BRAF (V600E dan K601E), pengaturan ulang RET/PTC, dan mutasi titik di HRAS dan NRAS. Sedangkan pada KPT yang timbul dalam TKM tanpa struma ovarii, tidak ada penanda molekuler yang dilaporkan. Molekuler genetik dapat membantu membedakan lesi jinak dari lesi ganas. Namun, tidak dapat dipastikan apakah memiliki dampak yang signifikan terhadap prognosis kanker pada tumor jenis ini.²⁴

3.6 Pengobatan

Karena kelangkaan kasus ini, diagnosis dan pengobatan menjadi tantangan tersendiri bagi klinisi, karena baik TKM maupun TKM dengan transformasi keganasan KPT-VP memiliki gambaran klinis yang sama, sebagian besar pasien menunjukkan gejala nyeri perut dan kembung.²⁶ Oleh karena itu, diagnosis KPT pada TKM memerlukan anamnesis yang rinci diikuti dengan

pemeriksaan klinis yang komprehensif, pencitraan, analisis histopatologi, imunohistokimia, dan penanda tumor pada serum. Sebagian besar tumor secara klinis tumbuh lambat tanpa menimbulkan gejala spesifik apa pun.²⁶ Pemeriksaan histopatologi sangat berperan dalam penegakan diagnosis, selain ditegakkan dengan gambaran mikroskopik yang khas dengan ditemukannya komponen ektodermal, mesodermal dan endodermal, komponen jaringan tiroid yang ditemukan sebaiknya dilakukan pengecatan imunohistokimia TTF-1 (*Thyroid Transcription Factor-1*) yang akan menunjukkan hasil positif pada inti dan sitoplasma sel folikel tiroid. Pada kasus ini selain TTF-1 menunjukkan hasil positif pada sel tumor, kami juga melakukan pengecatan IHK Ki-67 untuk melihat proliferasi sel tumor dan menunjukkan hasil positif fokal pada inti sel, hal ini sesuai dengan gambaran mikroskopik yang menunjukkan gambaran mitosis yang sedikit.²⁴ Patolog harus melaporkan dengan lengkap dan rinci apabila

menemukan kasus ini, sehingga klinisi lebih waspada dan melakukan pemantauan jangka panjang terhadap penderita untuk mengetahui prognosis maupun efek samping kemoterapi. Tidak ada protokol tetap untuk terapi adjuvant yang optimal karena kelangkaan tumor ini. Jenis pembedahan yang dilakukan adalah histerektomi dengan salpingo-ooforektomi bilateral, omentektomi, biopsi peritoneal, dan diseksi kelenjar getah bening para-aorta.^{13,14} Untuk kemoterapi, berbagai agen terapeutik yang dapat digunakan seperti antrasiklin, agen alkilasi, antimetabolit, agen platinum, dan alkaloid vinca. Beberapa klinisi melaporkan kombinasi paclitaxel dengan agen alkilasi akan meningkatkan kelangsungan hidup pasien dengan transformasi ini.¹³

4. Kesimpulan

Teratoma kistik matur dengan transformasi keganasan Karsinoma Papiler tiroid varian Folikular sangat jarang terjadi. Etiologi dan patogenesis tingkat molekuler pada tumor ini masih dipelajari sampai sekarang. Kami melaporkan satu kasus dari Karsinoma Tiroid Papiler Varian Folikular yang timbul dari teratoma kistik matur di ovarium kanan, pada wanita berusia 34 tahun dengan teratoma kistik matur bilateral. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gambaran histopatologis dan imunohistokimia, didukung dengan hasil CT scan abdomen dan peningkatan kadar CEA. Ahli patologi harus waspada dan melaporkan dengan rinci bila ditemukan kasus ini agar klinisi dapat memberikan terapi yang spesifik dan adekuat pada pasien.

Daftar Pustaka

1. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151–6.
2. Cong L, Wang S, Yeung SY, Lee JHS, Chung JPW, Chan DY. Mature Cystic Teratoma: An Integrated Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 24;24(7):6141.
3. Al-janabi MH, Khaddour T, Salloum R. Papillary thyroid carcinoma arising from a mature ovarian teratoma coexisting with stromal luteoma: the first case report in the literature. *J Surg Case Rep*. 2023 May 1;2023(5).
4. Gadducci A, Pistolesi S, Guerrieri Me, Cosio S, Carbone Fg, Naccarato Ag. Malignant Transformation in Mature Cystic Teratomas of the Ovary: Case Reports and Review of the Literature. *Anticancer Res*. 2018 Jun 30;38(6):3669–75.
5. Heskett MB, Sanborn JZ, Boniface C, Goode B, Chapman J, Garg K, et al. Multiregion exome sequencing of ovarian immature teratomas reveals 2N near-diploid genomes, paucity of somatic mutations, and extensive allelic imbalances shared across mature, immature, and disseminated components. *Modern Pathology*. 2020 Jun;33(6):1193–206.
6. Ahmed A, Lotfollahzadeh S. Cystic teratoma [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564325/>
7. Aryal V, Maharjan R, Singh M, Marhatta A, Bajracharya A, Dhakal HP. Malignant transformation of mature cystic teratoma into undifferentiated carcinoma: a case report. *Clin Case Rep*. 2021;9(12):e05240.
8. Hinshaw HD, Smith AL, Desouki MM, Olawaiye AB. Malignant Transformation of a Mature Cystic Ovarian Teratoma into Thyroid Carcinoma, Mucinous Adenocarcinoma, and Strumal Carcinoid: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2012;2012:1–5.
9. Souaf I, Fatemi H El, Bennani A, Leila C, Nawale H, Tawfik H, et al. Papillary Carcinoma Derived from Ovarian Mature Cystic Teratoma: A New Case Report and Literature Review. *Case Reports in Clinical Medicine*. 2014;03(04):197–202.
10. Kato N, Kamataki A, Kurotaki H. Methylation profiles of imprinted genes are distinct between mature ovarian teratoma, complete hydatidiform mole, and extragonadal mature teratoma. *Modern Pathology*. 2021 Feb;34(2):502–7.

11. Dane C, Ekmez M, Karaca A, Ak A, Dane B. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma arising from a dermoid cyst: A rare malignancy in young women and review of the literature. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;51(3):421–5.
12. Wang WC, Lai YC. Evidence of metachronous development of ovarian teratomas: a case report of bilateral mature cystic teratomas of the ovaries and systematic literature review. *J Ovarian Res*. 2017 Dec 14;10(1):17.
13. Aryal V, Maharjan R, Singh M, Marhatta A, Bajracharya A, Dhakal HP. Malignant transformation of mature cystic teratoma into undifferentiated carcinoma: A case report. *Clin Case Rep*. 2021 Dec 22;9(12).
14. Kumar SS, Rema P, R AK, Varghese BT. Thyroid type papillary carcinoma arising in a mature teratoma. *Indian J Surg Oncol*. 2014 Sep 23;5(3):168–70.
15. Snir OL, DeJoseph M, Wong S, Buza N, Hui P. Frequent homozygosity in both mature and immature ovarian teratomas: a shared genetic basis of tumorigenesis. *Modern Pathology*. 2017 Oct;30(10):1467–75.
16. Moraru L, Mitranovici MI, Chiorean DM, Coroş M, Moraru R, Oală IE, et al. Immature Teratoma: Diagnosis and Management—A Review of the Literature. *Diagnostics*. 2023 Apr 23;13(9):1516.
17. Kurman RJ. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. Springer Science & Business Media; 2013.
18. Tehranian A, Ghahghaei-Nezamabadi A, Seifollahi A, Kasraei S, Dehghani-Nejad H, Maleki-Hajiagha A. Ovarian mature cystic teratoma with malignant transformation: two case reports. *J Med Case Rep*. 2021 Dec 27;15(1):23.
19. Mandal S, Badhe BA. Malignant Transformation in a Mature Teratoma with Metastatic Deposits in the Omentum: A Case Report. *Case Rep Pathol*. 2012;2012:1–3.
20. Saleh M, Bhosale P, Menias CO, Ramalingam P, Jensen C, Iyer R, et al. Ovarian teratomas: clinical features, imaging findings and management. *Abdominal Radiology*. 2021 Jun 4;46(6):2293–307.
21. Park CH, Jung MH, Ji YI. Risk factors for malignant transformation of mature cystic teratoma. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(6):475.
22. Dane C, Ekmez M, Karaca A, Ak A, Dane B. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma arising from a dermoid cyst: A rare malignancy in young women and review of the literature. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;51(3):421–5.
23. Bhatta SP, Duwal Shrestha S. Papillary thyroid carcinoma arising within a mature cystic teratoma of ovary: a rare case report. *Journal of Patan Academy of Health Sciences*. 2020 Dec 27;7(3):80–3.
24. Pineyro MM, Pereda J, Schou P, de los Santos K, de la Peña S, Caserta B, et al. Papillary Thyroid Microcarcinoma Arising Within a Mature Ovarian Teratoma: Case Report and Review of the Literature. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2017 Jan 1;10:117955141771252.
25. Hassan SA, Akhtar A, Falah NU, Sheikh FN. Malignant Thyroid-type Papillary Neoplasm in Struma Ovarii: A Case Report. *Cureus*. 2019 Dec 23;

