

# MIXED GERM CELL - SEX CORD-STROMAL TUMORS

Poppy M. Lintong

Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado  
Email: magdapl@yaho.com

**Abstract:** The term mixed germ cell sex-cord-stromal tumors is used for a mixed tumor containing mixed germ cells and sex-cord-stromal tumors. In pathology, this is an unusual phenomenon because although the tumor has several components, the histopathologic feature is still as a single unit. The most frequent form of mixed germ cell and sex-cord-stromal tumors is gonadoblastoma. This tumor usually occurs in sexual development abnormality, and can be found either in ovarium or testis. The basic microscopic features of this tumor are a mixture of dysgerminoma-like primitive germinal cells, and granulosa and immature Sertoli like cells of the sex-cord-stromal tumor. Besides gonadoblastoma, there is an unclassified tumor consisting of mixed germ cells and sex-cord-stromal tumor which cover all tumors containing a mixture of germinal cells and sex-cords but its cellular characteristics differ from gonadoblastoma.

**Keywords:** mixed germ cell, sex cord-stromal tumors, gonadoblastoma.

**Abstrak:** Istilah *mixed germ cell - sex cord-stromal tumors* sering digunakan untuk tumor campuran *mixed germ cell* dan *sex cord-stromal tumors*. Dalam bidang patologi hal ini merupakan suatu fenomena luar biasa karena meskipun terdapat beberapa komponen tumor namun tetap memberikan gambaran histopatologik sebagai suatu kesatuan tunggal. Bentuk paling sering dari *mixed germ cell - sex cord-stromal tumors* ialah gonadoblastoma. Gonadoblastoma sering ditemukan pada individu dengan perilaku seksual tidak normal. Selain pada ovarium, tumor ini juga dapat ditemukan pada testis. Gambaran mikroskopik yang mendasar dari tumor ini ialah campuran dari sel-sel germinal primitif menyerupai disgerminoma dan sel stroma *sex-cord* menyerupai sel-sel granulosa dan sertoli imatur. Selain gonadoblastoma, juga terdapat *mixed germ cell - sex cord-stromal tumors unclassified* yang mencakup semua tumor yang mengandung campuran bermacam-macam sel germinal dan *sex-cord* namun karakteristik selulernya tidak serupa dengan gonadoblastoma.

**Kata kunci:** *mixed germ cell, sex cord-stromal tumors, gonadoblastoma*.

*Mixed germ cell-sex cord-stromal tumors* adalah tumor yang mengandung campuran sel-sel germinal dan sel-sel asal *sex-cord* yang menyerupai sel sertoli atau sel granulosa imatur. Tumor ini sering menimbulkan masalah dalam penamaan dan patogenesis karena tumor ini mengandung campuran sel-sel tersebut di atas namun gambaran histologik maupun klinikopatologiknya berbeda dengan tumor gonadoblastoma. Istilah lain yang dipakai ialah *gonadal anlage tumor with male differentiation* (gonadoblastoma) dan *gonadal*

*anlage tumor with female differentiation* (pflugeroma).<sup>1</sup>

Sel-sel germinal tercampur dengan elemen-elemen stroma *sex-cord* telah dikenal sebagai satu kesatuan spesifik sejak 30 tahun lalu. Dua jenis sel berbeda yang tercampur erat satu dengan lainnya dalam satu tumor merupakan fenomena yang langka dalam patologi gonad, karena walaupun mengandung komponen berbeda namun menunjukkan satu gambaran histopatologik tunggal.<sup>2</sup>

Tumor ini dapat ditemukan baik pada

ovarium maupun testis, dan dikelompokkan atas dua jenis yang spesifik yaitu gonadoblastoma dan *mixed germ cell – sex cord stromal tumor* yang tidak terklasifikasi, masing-masing menunjukkan perbedaan baik dalam hal gambaran histopatologik maupun tanda-tanda anatomi, genetik, endokrin, perilaku biologik, dan klinis. Bentuk paling sering dari kelompok tumor ini ialah gonadoblastoma.<sup>2</sup>

## GONADOBLASTOMA

Gonadoblastoma disebut juga *dysgenetic gonadoma*, *gonocytoma*,<sup>3</sup> atau *tumour of dysgenetic gonad*. Scully (1953) menguraikan gonadoblastoma sebagai suatu tumor gonad terdiri dari sel-sel germinal dan turunan *sex-cord* mirip *immature granulosa* dan *Sertoli cells*. Pada salah satu dari dua kasus yang sudah dilaporkan tumor mengandung sel-sel Leydig atau menyerupai sel-sel lutein sekeliling stroma. Scully menamakan gonadoblastoma oleh karena tampak rekapitulasi perkembangan gonad dan biasanya menunjukkan perkembangan seksual tidak normal.<sup>2</sup> Kadang-kadang sel-sel terlihat pada gonad tidak normal dan tubuli seminiferi yang mengalami malformasi, disebut dengan istilah *gonadoblastosis*, *inter-sexual formations*, atau *ring tubules*.<sup>1</sup>

Kasus gonadoblastoma telah dilaporkan terjadi di seluruh dunia dan semua suku. Mayoritas terdapat di Eropa dan Amerika utara.<sup>2</sup> Gonadoblastoma merupakan tumor jarang yang hampir selalu secara luar biasa terjadi pada orang-orang dengan gangguan gonad.<sup>2,3</sup> Paling banyak ditemukan pada pasien berusia 20 tahun (saat tumor ditemukan), namun juga ditemukan pada wanita berusia 40-an.<sup>4</sup> Anak-anak dan dewasa muda dapat terkena dan 1/3 dari tumor dideteksi pada usia dibawah 15 tahun.<sup>3</sup>

Mayoritas (80%)<sup>1,2</sup> tumor terjadi pada fenotip wanita, namun 95% atau lebih wanita dengan tumor gonad ini mempunyai karyotipik tidak normal meliputi pemendekan struktur dan numerikal kromosom seks 46XY.<sup>1</sup> Sekitar 20% terjadi pada

fenotip pria *pseudohermaphrodites* dengan *cryptorchidism*, *hypospadias*, genitalia luar dua dan organ-organ seks sekunder wanita. Pada gonadoblastoma fenotip wanita 60% ada virilisasi dan 40% tampak normal, sebagian menunjukkan perkembangan genitalia buruk. Perkembangan payudara juga kurang pada fenotip wanita tanpa virilisasi.<sup>1</sup> Fenotip wanita mempunyai vagina pendek atau normal, dan leher rahim yang kecil. Uterus kecil ditemukan pada 75% penderita dan tuba uterus kecil atau rudimenter pada 35% kasus.<sup>4</sup> Hampir semua kasus gonadoblastoma yang dilaporkan terjadi pada fenotip wanita dengan disgenesis gonad campuran atau murni; atau pada pria *pseudohermaphrodites*. Kadang-kadang pasien memperlihatkan bentuk-bentuk *Turner's syndrome*.

Umumnya pasien tidak mempunyai kromatin, dan 96% penderita gonadoblastoma mempunyai kromosom Y. Kariotip yang paling sering diamati ialah 46,XY (50%), diikuti oleh 45X/46XY *mosaicism* (25%), dan sisanya terdiri dari bermacam-macam bentuk *mosaicism*.<sup>1,4</sup> Suatu daerah pada lengan panjang kromosom Y yang disebut daerah GBY (*gonadoblastoma locus on the Y chromosome*) tampaknya mempunyai gen yang dihubungkan dengan gonadoblastoma pada disgenesis gonad.<sup>4</sup>

Gambaran klinik gonadoblastoma bervariasi tergantung pada massa tumor, sekresi hormon steroid, bagian gonad yang terkena, dan gambaran organ seks sekunder.<sup>3</sup> Kadang-kadang tumor dideteksi pada saat pemeriksaan fisik, pada saat operasi *acute abdomen*, atau selama evaluasi adneksa pada pemeriksaan radiografi perut atau panggul.<sup>4</sup> Umumnya gonadoblastoma dengan fenotip wanita menunjukkan gejala amenore primer atau sekunder.<sup>1</sup> Kadang-kadang pasien masih mempunyai menstruasi normal.<sup>1</sup> Diagnosis definitif dari gonad mungkin dapat ditegakkan bila satu atau kedua gonad digantikan oleh tumor. Bila diidentifikasi adanya gangguan seksual hampir selalu murni atau bercampur dengan disgenesis gonad.<sup>3</sup>

Gangguan hormonal pada pasien

*gonadoblastoma* sudah dilaporkan, dan gejala virilisasi menunjukkan bahwa tumor memproduksi hormon steroid.<sup>1</sup> Sel-sel yang memproduksi hormon steroid terutama sesudah pubertas juga mempunyai kemampuan steroidegenesis dan sudah dibuktikan secara *in vitro* memproduksi hormon androgen dan estrogen.<sup>6</sup>

Gonadoblastoma sejati merupakan tumor jinak kecuali jika timbul germinoma atau jenis *germ cell tumors* ganas lain. Risiko dari *germ cell tumors* ganas timbul pada gonad tidak normal kasus dengan kromosom Y sekitar 25%. Sebagian besar *germ cell tumors* ganas yang timbul pada gonadoblastoma ialah disgerminoma, tetapi dapat juga timbul tumor lain yang lebih agresif.<sup>4</sup>

Gonadoblastoma dapat diturunkan secara familial, dan hal ini telah dilaporkan pada banyak kasus. Dua contoh kasus disgenesis gonad terjadi pada tiga generasi dari pasien gonadoblastoma. Diduga bahwa model gonadoblastoma yang diturunkan yaitu melalui gen resesif *X-linked* atau gen mutan *sex-linked* otosomal.<sup>2</sup>

### Gambaran makroskopik

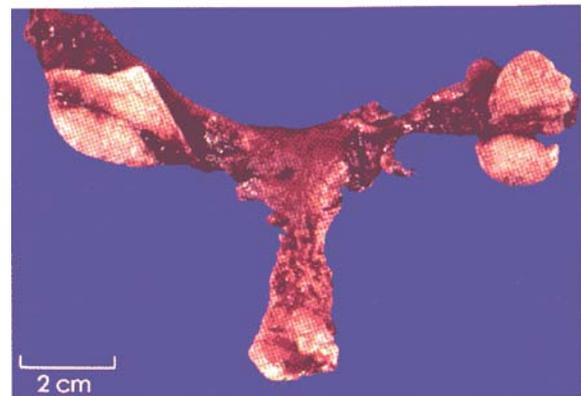
Gonadoblastoma murni berukuran bermacam-macam, dari yang kecil sampai berdiameter terbesar 8 cm. Bila suatu gonadoblastoma bertumbuh menjadi lebih besar oleh adanya *dy\isgerminoma* atau elemen sel-sel germinal neoplastik lain, maka tumor dapat mencapai ukuran sangat besar. Ukuran diameter tumor lebih dari 20 cm dan berat lebih dari 1000 gram sudah pernah dilaporkan.<sup>5</sup> Tumor bilateral ditemukan kira-kira pada 36% kasus<sup>6</sup> atau lebih dari sepertiga kasus.<sup>1</sup>

Konsistensi tumor lunak dan seperti daging keras, kadang terdapat tulang rawan, bintik-bintik kalsium atau kalsifikasi (pengapuran), bervariasi dari warna coklat sampai kuning abu-abu (Gambar 1).<sup>1,3,7</sup> Gonadoblastoma sejati umumnya berbentuk tumor padat dengan permukaan halus atau sedikit berlobi.<sup>1</sup>

### Gambaran mikroskopik

Suatu *gonadoblastoma* terdiri dari

sarang-sarang seluler multipel dikelilingi oleh stroma jaringan ikat. Agregat seluler mempunyai ciri-ciri tersendiri terdiri dari suatu campuran sel-sel germinal dan sel-sel jenis *sex-cord* yang lebih kecil. Sel-sel germinal sama dengan disgerminoma dan biasanya menunjukkan aktifitas mitosis dan inti imunoreaktif untuk OCT4. Sel-sel jenis *sex-cord* mengelilingi sarang-sarang dari sel-sel germinal, sel-sel germinal tersusun sendiri-sendiri, atau tersusun pola bulat dengan rongga berisi bahan membran basalis eosinofilik. Sel-sel berbentuk poligonal, dengan sitoplasma terang, inti vesikuler, dan nukleoli prominen. Sel-sel ini biasanya menyerupai sel-sel ertoli imatur atau granulosa, berbentuk bulat sampai oval dengan inti pucat, dan mitosis tidak aktif.<sup>3,4</sup> Biasanya imunoreaktif untuk inhibin dan calretinin. Sarang-sarang tumor dipisahkan oleh sedikit stroma fibrosis tetapi bias juga banyak. Sel-sel Leydig atau lutein stroma dapat ditemukan pada 2/3 kasus.<sup>3</sup> (Gambar 2 dan 3).

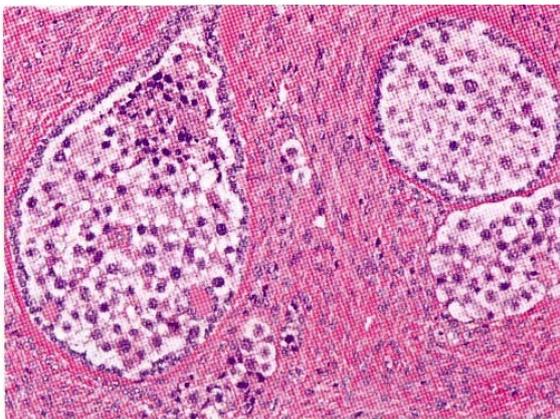


**Gambar 1.** Gonadoblastoma bilateral. Masing-masing gonad dibelah dua untuk menunjukkan massa tumor kecil disertai dengan bintik-bintik yang menunjukkan fokus-fokus pengapuran. Sumber: Clement dan Young, 2008.<sup>3</sup>

Satu penelitian yang telah dilaporkan membuktikan asal dari gonadoblastoma, OCT3/4 positif untuk sel-sel germinal daerah jaringan gonad yang tidak berdiferensiasi pada kasus disgenesis gonad.<sup>8</sup>

Gambaran histologik tipikal dari gonadoblastoma dapat diubah atau diobli-

terasi oleh: deposisi yang luas dari bahan membran basalis hialin; kalsifikasi, ditemukan pada 80% dari tumor tipikal berbentuk bintik-bintik atau bercak-bercak laminer berlapis atau massa yang besar; 60% kasus merupakan *germ cell tumor* yang ganas, 80% diantaranya jenis germinoma yang secara mikroskopik atau masif menggantikan gonad, sedangkan pada kasus-kasus lain *yolk sac tumor*, *embryonal carcinoma*, *choriocarcinoma* atau *immature teratoma* bertumbuh melebihi gonadoblastoma; pertumbuhan berlebihan oleh karena proliferasi sel-sel *sex-cord* (hanya satu kasus seperti ini pernah dilaporkan); dan obliterasi komponen sel germinal oleh kemoterapi.<sup>1,3</sup>

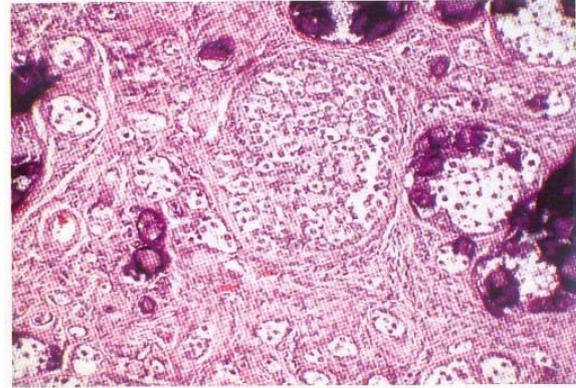


**Gambar 2.** Gonadoblastoma dan germinoma (*dysgerminoma*). Tampak dua sarang besar masing-masing yang masing dikelilingi suatu cincin dari sel-sel jenis *sex-cord* merupakan gonadoblastoma; kadang-kadang sarang dari bahan membran basalis juga ditemukan. Sarang-sarang lain dan kelompok-kelompok sel yang tidak beraturan, menunjukkan germinoma invasif. Sumber: Clement dan Young 2008.<sup>3</sup>

### Pemeriksaan imunohistokimia

Pewarnaan imunohistokimia menunjukkan pewarnaan positif dari sel-sel germinal untuk *placental alkaline phosphatase* (PLAP) dan CD117, sedangkan sel-sel *sex-cord* positif untuk vimentin, sitokeratin, dan inhibin. Bahan hialin melalui pewarnaan dengan antibodi terhadap laminin menunjukkan bahan membran basalis.<sup>4</sup>

Kadang-kadang sel-sel menunjukkan gambaran mitosis dan positif untuk PLAP dan OCT4 (POU5F1).<sup>1</sup>



**Gambar 3.** Gonadoblastoma. Sarang-sarang tumor terdiri dari sel-sel germinal besar dengan sitoplasma terang dan sel-sel jenis *sex-cord* yang lebih kecil mengelilingi sel-sel germinal dan deposit-deposit eosinofilik bahan membran basalis disertai kalsifikasi. Sumber: Clement dan Young, 2008.<sup>3</sup>

### Terapi dan prognosis

Sekitar 25% wanita dengan dis-genesi gonad dan genotip kromosom Y mempunyai risiko mendapat gonadoblastoma atau *malignant germ cell tumor*; dalam hal ini salpingo-ooforektomi merupakan tindakan pencegahan yang sangat menguntungkan.<sup>1</sup>

Pasien gonadoblastoma sejati mempunyai prognosis baik bila kedua gonad sudah dieksisi. Prognosis juga baik pada pasien dengan pertumbuhan berlebihan akibat adanya dysgerminoma. Metastase jarang terjadi dan jarang berakibat fatal.<sup>1</sup>

### Diagnosis banding

Terdapat beberapa diagnosis banding untuk gonadoblastoma, yaitu:<sup>3</sup>

- Dysgerminoma. Pada pasien dengan gonad tidak normal dapat dicurigai sebagai gonadoblastoma, bila terdapat kalsifikasi fokal, atau lebih jarang bila terdapat sarang-sarang gonadoblastoma tipikal

- *Sex cord tumor* dengan tubulus-tubulus anular. Tumor ini mirip dengan gonadoblastoma karena pola pertumbuhannya sama dan adanya bahan membran basalis dan kalsifikasi, tetapi tidak mengandung sel-sel germinal.
- *Germ cell sex-cord stromal tumor*
- Fokus-fokus yang secara mikroskopik mirip gonadoblastoma terjadi pada 15% fetus normal dan bayi yang baru lahir

### MIXED GERM CELL SEX-CORD STROMAL TUMORS, UNCLASSIFIED

Tumor ini lebih jarang dibandingkan dengan gonadoblastoma. Terdapat sel-sel germinal, elemen-elemen *sex-cord*, dan kadang-kadang sel-sel lutein atau Leydig, tetapi tanpa pola gonadoblastoma yang jelas.<sup>3</sup>

Jenis tumor ini paling sering ditemukan pada bayi-bayi atau wanita berusia kurang dari 10 tahun dengan perkembangan gonad normal;<sup>1,3</sup> kadang-kadang dihubungkan dengan isoseksual prepubertas prekoks. Sebagian kasus wanita yang lain tidak mempunyai gangguan hormon. Hampir seluruh kasus wanita kromatin positif, mempunyai kromosom wanita normal dengan kariotip 46,XX dan menunjukkan perkembangan somatoseksual normal.<sup>5</sup>

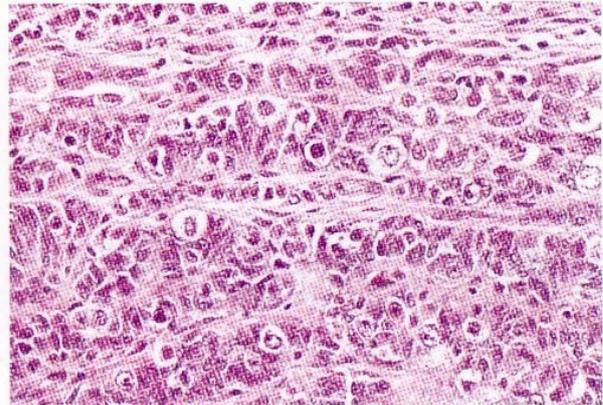
#### Gambaran makroskopik

Berbeda dengan gonadoblastoma, tumor ini merupakan neoplasma besar dengan ukuran bervariasi (diameter 7,5-18 cm dan berat 1 kg). Tumor biasanya bulat atau oval dengan konsistensi keras, dapat berlobi, dan permukaan mengkilat berwarna kuning sampai coklat. Tumor yang sangat besar dapat menunjukkan area nekrosis.<sup>1,3</sup>

#### Gambaran mikroskopik

Sel-sel *sex-cord* dan germinal dapat bertumbuh dalam massa difus, pita-pita lebar, atau tubulus-tubulus kecil padat. Jarang-jarang sel-sel *sex-cord* bertumbuh dalam pola retiform atau dalam bentuk tubulus-tubulus anular menyerupai tumor-

tumor *sex-cord* dengan tubuli anular. Pada sebagian besar kasus, sel-sel germinal biasanya mempunyai inti besar dan bulat tanpa nukleoli yang prominen, tetapi kadang-kadang mirip dengan disgerminoma (Gambar 4).<sup>3</sup>



**Gambar 4.** *Mixed germ cell-sex-cord-stromal tumor.* Sarang-sarang tumor terdiri dari sel-sel germinal dengan inti bulat besar (beberapa dengan nukleoli prominen) yang bercampur dengan sel-sel jenis *sex-cord* berbentuk oval sampai kumparan. Sumber: Clement dan Young, 2008.<sup>3</sup>

Stroma ovarium normal dengan perkembangan folikel atau primordial pada bagian tepi. Pola intermedia antara gonadoblastoma murni dan tumor ini dapat ditemukan, sehingga pada kasus yang unik seperti ini dapat ditunjukkan SCTAT dari sisa *stromal sex-cord*.<sup>1</sup> Secara klinis tumor biasanya jinak dan jarang bermetastasis. Tumor metastatik mempunyai gambaran mikroskopik sama dengan tumor primer.<sup>3</sup>

#### Diagnosis banding

*Mixed germ cell sex-cord stromal tumors, unclassified*, sulit dibedakan dengan gonadoblastoma hormonal. Wanita mempunyai kariotip 46,XX normal, sedangkan pada gonadoblastoma lebih sering kromosom yang abnormal. Tidak ditemukan tanda virilisasi; bila terdapat tanda aktivitas hormon biasanya estrogenik. Secara makroskopik tumor ini lebih besar dibandingkan gonadoblastoma, dan terjadi

**Tabel 1.** Diagnosis banding gonadoblastoma dengan *mixed germ cell sex-cord stromal tumors, unclassified*.

Gonadoblastoma	Mixed germ cell sex-cord stromal tumors, unclassified
<b>Profil klinik</b>	
Terbanyak pada dekade ke-2 dan ke-3	Hampir semua di bawah usia 10 tahun
Terbanyak mempunyai kariotip abnormal (termasuk kromosom Y)	Semua mempunyai karyotip 46,XX
Tumor secara hormonal lamban atau pseudo-prekoks	Secara fenotip wanita normal, isoseksual
Dihubungkan dengan maskulinisasi dan amenoroe primer	Hanya pada kasus jarang
<b>Gambaran makroskopik</b>	
Tumor berukuran kecil	Tumor berukuran besar
Bilateral pada 38%	Selalu unilateral
Kalsifikasi pada 45%	Tidak ada kalsifikasi
<b>Gambaran mikroskopik</b>	
Pola tipikal seperti sarang-sarang	Pola ganda bervariasi
Sering terdapat badan hialin/mikrokalsifikasi	Tidak terdapat badan hialin/mikrokalsifikasi
Sering terdapat sel-sel lutein stroma	Jarang terdapat sel-sel lutein stroma
Disgerminoma atau tumor sel germinal lain 60%	Jenis sel-sel tumor germinal lain sangat jarang

pada ovarium normal tanpa adanya disgenesis gonad atau fenotip yang abnormal. Secara mikroskopik tumor ini berbeda dengan gonadoblastoma karena gambaran histologik lebih bervariasi dan aktivitas proliferasi lebih tinggi terutama pada komponen *sex-cord*. Kalsifikasi dan hialinasi tidak ditemukan (Tabel 1).<sup>1</sup>

### Pengobatan dan prognosis

Potensi menjadi ganas dari tumor ini belum dapat dipastikan, tetapi rekurensi dan metastase sesudah tindakan salpingo-forektomi unilateral sangat jarang.<sup>1</sup>

### SIMPULAN

*Mixed germ cell-sex cord-stromal tumors* merupakan tumor yang jarang terjadi, dan unik. Walaupun terdiri dari bermacam-macam komponen namun gambaran histopatologi tetap merupakan satu kesatuan.

*Mixed germ cell-sex cord-stromal tumors* terdiri atas dua bentuk yaitu gonadoblastoma dan *mixed germ cell-sex cord-stromal tumors, unclassified*. Bentuk terse-

ring ialah gonadoblastoma yang terjadi pada individu dengan disgenesis gonad. Prognosis baik bila kedua gonad telah dieksisi.

### DAFTAR PUSTAKA

- Russel Peter, Robboy Stanley J, Prat Jaime.** Ovarian germ cell tumors. In: Robboy SJ, George LM, Prat J, Bentley RC, Russel P, Malcolm CA, editors. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract (Second Edition). US: Churchill Livingstone, Elsevier, 2009; p.770-5.
- Talerman A.** Mixed germ cell sex cord-stromal tumours of the ovary. Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology (Third Edition). Edinburgh, 1987; p.675-96.
- Clement BP, Young RH.** Atlas of Gynecologic Surgical Pathology (Second Edition). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; p.358-85.
- Zaloudek C, Brenda WN.** The Ovary and Fallopian tube. In: Steven G Silverberg, editors. Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology Vol. 2 (Fourth Edition).

- Edinburgh, New York : Churchill Livingstone Elsevier, 2006; p.2027-36.
5. **Lee-Jones L.** Ovary germ cell tumors. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology [homepage on the Internet]. 2003 [updated Aug 2003; cited 2013 Jun 12]. Available from: URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Tumors/OvarianGermCellID5067.html>.
  6. **Rosai J.** Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Volume 2 (Tenth Edition). Edinburgh: Mosby Elsevier, 2011.
  7. **Esther O, Baker PM.** Germ cell tumors of the ovary. In: Goldblum JR, Nucci MR, Oliva E, editors. Gynecologic Pathology. US, UK: Churchill Livingstone Elsevier, 2009; p.501-37.
  8. **Cools M, Stoop H, Kersemaekers A-Marie F, Stenvert DLS, Wolffenbuttel KP, Bourguignon JP, et al.** Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(6):2404-13.