

GERM CELL TUMORS OVARIUM

Poppy M. Lintong

Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: magda_plin@yahoo.com

Abstract: Germ cell tumors of the ovary are primary ovarian tumors which derived from primitive germinal cells. These tumors are derived from primitive germinal cells. The total incidence of these tumors is around 30% of all tumors, and are mostly found in children and young adults. The etiology and pathogenesis of these tumors are not clearly defined, but some studies have shown that etiology is related to genetic origin. WHO classification divides these germ cell tumors of the ovarian into two groups: dysgerminoma and the other ovarian germ cell tumors, which consist of pure types and mixed types. The pure type consists of endodermal sinus tumor, embryonal carcinoma, polyembryoma, choriocarcinoma, and teratoma. Dysgerminoma is the most frequent malignant type. This tumor has characteristic microscopic features and different histo-logical variants, which sometimes leads to difficulty in making a diagnosis. Immuno-histochemical tests are needed for making several differential diagnoses and finding the most appropriate diagnosis. Pathological examination of tissues and ascites fluid are also important in determination of the clinical stages, which play some important roles in managing the therapy and prognosis.

Keywords: germ cell tumors, ovarium, pathogenesis, classification, dysgerminoma

Abstrak: *Germ cell tumors* ovarium merupakan tumor primer ovarium yang berasal dari sel-sel germinal primitif. Insidennya kira-kira 30% dari seluruh tumor ovarium, dan terutama menyerang anak-anak dan dewasa muda. Etiologi dan patogenesis dari *germ cell tumors* ovarium belum diketahui dengan jelas, namun beberapa studi telah menunjukkan bahwa hal ini ada hubungannya dengan etiologi genetik. Menurut klasifikasi WHO *germ cell tumors* ovarium digolongkan atas dua bagian besar yaitu *dysgerminoma*, dan *germ cell tumors* ovarium lainnya, yang terdiri dari bentuk murni dan campuran. Bentuk murni terdiri dari *endodermal sinus tumor*, *embryonal carcinoma*, *polyembryoma*, *chorio-carcinoma*, dan *teratoma*. *Dysgerminoma* merupakan *germ cell tumors* ovarium ganas tersering. Tumor ini mempunyai ciri-ciri mikroskopik yang karakteristik dan varian histologik berbeda-beda, yang kadang-kadang dapat menimbulkan problem diagnostik karena sulit dibedakan dengan jenis tumor yang lain. Dalam melakukan diagnosis banding dan menegaskan diagnosis secara pasti perlu dilakukan pemeriksaan imunohistokimia. Pemeriksaan patologi jaringan dan sitologi cairan asites penting dalam penentuan stadium klinik, dan hal ini berpengaruh terhadap pilihan pengobatan dan prognosis penderita. Pada tulisan ini selain dibahas tentang *germ cell tumors* ovarium secara umum, juga dibahas salah satu *germ cell tumors* ovarium yang tersering yaitu *dysgerminoma*.

Kata kunci: *germ cell tumors*, ovarium, patogenesis, klasifikasi, *dysgerminoma*

Germ cell tumors ovarium berasal dari sel-sel germinal primitif dari indung telur (*gonad*) embrionik atau germinomatosa, dan merupakan jenis neoplasma ovarium yang terutama menyerang wanita muda dan se-

ring hanya menyerang satu ovarium.¹

Germ cell tumors ovarium dapat berbentuk jinak atau ganas dan diperkirakan insidennya 20-25% dari seluruh neoplasma ovarium namun hanya 5 % dari semua neo-

plasma ganas ovarium. Jenis-jenis histologi *germ cell tumors* yang berasal dari ovarium sama dengan yang berkembang pada testis pria.² Kepustakaan terakhir menyebutkan bahwa insiden *germ cell tumors* ovarium kira-kira 30% dari semua tumor primer ovarium, dan 95% diantaranya adalah jenis kista dermoid (*mature cystic teratomas*). Bentuk-bentuk ganas sekitar 2% dari seluruh kanker ovarium di negara-negara Barat. Bentuk *germ cell tumors* ovarium yang ganas sering juga disebut jenis primitif.³

Germ cell tumors ovarium mayoritas terjadi pada anak-anak dan dewasa muda, 60% terjadi pada usia 10-20 tahun, dan pada kelompok ini sepertiga darinya adalah bentuk ganas. Umumnya 90% adalah bentuk murni dan 10% adalah bentuk campuran yaitu terdiri dari dua atau lebih subtipe dalam tumor yang sama.³ *Germ cell tumors* ovarium terutama menyerang wanita muda, tetapi kadang-kadang dapat terjadi pada bayi dan wanita usia lanjut, dan insidennya bervariasi di seluruh dunia. Insidennya meningkat pada usia 8-9 tahun, dan mencapai puncak pada usia 18 tahun, dengan rata-rata pada usia 19 tahun.¹

Germ cell tumors ovarium lebih sering terjadi pada orang-orang Timur dan Negro dibandingkan dengan tumor-tumor epitelial ovarium. Hal ini sebagai cerminan dari insiden yang rendah dari tumor-tumor epitelial dalam kelompok etnis yang sama.⁴ Tidak jelas latar belakangnya mengapa *germ cell tumors* ovarium bentuk ganas lebih sering ditemukan pada wanita-wanita Asia dan kulit hitam daripada bangsa kulit putih (3:1).²

Umumnya etiologi dan histogenesis dari *germ cell tumors* ovarium belum diketahui secara pasti, tetapi beberapa *germ cell tumors* ovarium ternyata mempunyai hubungan dengan *dysgenetic gonads*. Lima persen penderita dengan *dysgerminoma* dihubungkan dengan kelainan sitogenetik yang meliputi sebagian atau seluruh kromosom Y, 46,XY (*testicular feminization*), *gonadal dysgenesis*, dan *mixed gonadal dysgenesis* (45,X; 46,XY).¹

Diagnosis *germ cell tumors* ovarium kadang sulit ditegakkan secara dini, karena

sering pada stadium awal penyakit tidak memperlihatkan gejala (asintomatik). Biasanya ditemukan pada saat pemeriksaan ginekologik secara teratur. Sebagian besar *germ cell tumors* ovarium adalah jinak dan unilateral.¹ Gejala yang paling sering adalah nyeri perut atau torsi adneksa, namun dapat juga asintomatik. *Germ cell tumors* ovarium dapat bertumbuh cepat dan sebagian besar berada ditemukan pada stadium IA yang masih terbatas pada ovarium. Bilamana terkena pada kedua ovarium biasanya merupakan teratoma kistik jinak, *dysgerminoma*, atau suatu tumor dengan komponen *dysgerminoma* (*mixed germ cell tumor*). Massa tumor dapat menyebabkan nyeri akut disebabkan karena torsi, ruptur, atau perdarahan. Juga penderita dapat mengalami distensi perut, perdarahan pervaginal, atau demam. Kira-kira 50% dari wanita pre-pubertas dengan *nongestational choriocarcinoma* adalah *isosexually precocious*.¹

Penggunaan kombinasi kemoterapi sesudah pembedahan sangat memperbaiki prognosis penderita.⁵ Studi-studi yang lain menemukan bahwa ukuran dan histologi tumor adalah faktor-faktor utama untuk menentukan prognosis penderita *malignant germ cell tumors* ovarium. Prognosis dinyatakan buruk untuk tumor-tumor besar, atau bilamana lebih dari sepertiga tumor terdiri dari komponen *endodermal sinus tumor*, *choriocarcinoma*, atau *immature teratoma* gradasi 3. Sebaliknya bilamana ukuran diameter tumor kurang dari 10 cm, maka prognosis dinyatakan baik.⁶ Prognosis dan pilihan pengobatan tergantung pada beberapa hal sebagai berikut: jenis keganasan, ukuran tumor, stadium keganasan (apakah menyerang satu ovarium, kedua ovarium, atau menyebar sampai ke organ lain), dan keadaan umum penderita.⁶

KLASIFIKASI

Klasifikasi dari *germ cell tumors* ovarium menurut World Health Organization (WHO) adalah sebagai berikut:⁷

- *Dysgerminoma*
- *Other germ cell tumors*
 - *Endodermal sinus tumor*
 - *Embryonal carcinoma*
 - *Polyembryoma*
 - *Choriocarcinoma*
 - *Teratoma:*
 - *Immature*
 - *Mature:*
 - ◆ *Solid*
 - ◆ *Cystic:*
 - *Dermoid cyst (mature cystic teratoma)*
 - *Dermoid cyst with malignant transformation*
 - *Monodermal and highly specialized:*
 - ◆ *Struma ovarii*
 - ◆ *Carcinoid*
 - ◆ *Struma ovarii and carcinoid.*
 - ◆ *Others (e.g. malignant neuroectodermal and ependym-oma)*
- *Mixed form*

PATOGENESIS (HISTOGENESIS)

Histogenesis dari *germ cell tumors* ovarium masih belum diketahui secara pasti. Namun selama dua dekade terakhir studi-studi di bidang embriologi, petanda-petanda protein embrional, dan patologi komparatif telah membantu untuk menegakkan suatu hipotesis histogenetik (Gambar 1) yang dihubungkan dengan klasifikasi histologik menurut WHO. Pada Gambar 1 diperlihatkan bahwa gambaran *germ cell tumors* ovarium adalah labil, dinamik dari titik diferensiasi, menunjukkan suatu karikatur embriogenesis normal. Sama seperti di dalam embrio, sel-sel mempunyai kemampuan untuk berkembang menjadi lebih tinggi dan lebih kompleks tingkat diferensiasi serta organisasinya. Hal ini juga menerangkan bahwa aspek-aspek klinikopatologik adalah unik untuk kelompok ini, sebagaimana halnya dengan pengobatan, atau secara spontan menginduksi perubahan

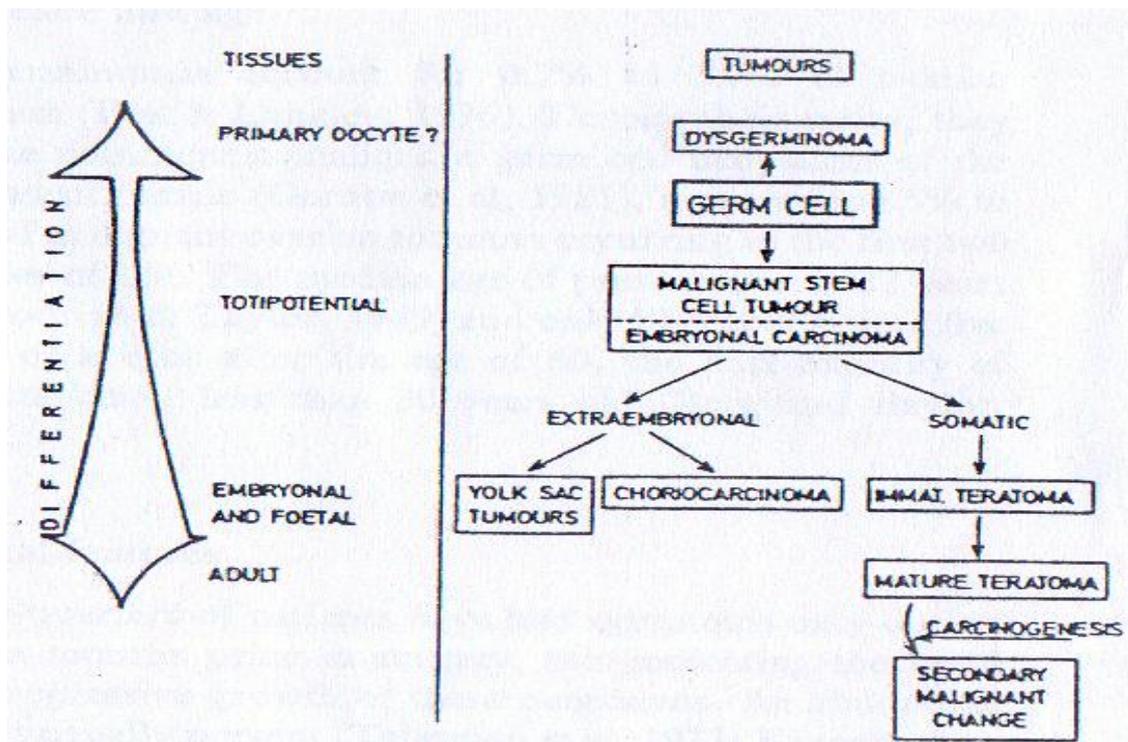
perilaku dari ganas menjadi jinak, perkembangan metastasis matur dari neoplasma imatur, tingkat diferensiasi berbeda pada daerah-daerah yang berbeda dalam satu tumor, serta bentuk-bentuk campuran. Pada percobaan ditunjukkan bahwa diferensiasi dihubungkan dengan faktor-faktor lingkungan, dan dewasa ini para ahli telah berhasil menginduksi diferensiasi dari isolasi sel-sel *embryonal carcinoma* yang diinjeksi ke dalam blastokista tikus, yang

Penaksiran kemampuan sel-sel germinatif menjadi ganas berhubungan dengan tingkat diferensiasi jaringan. Neoplasma yang mengandung struktur-struktur transitori atau primitif dengan diferensiasi buruk seperti trofoblas, *yolk sac*, jaringan somatik embrional, atau sel-sel punca yang lebih primitif yang tidak berdiferensiasi, tanpa terkecuali adalah ganas. Keganasan juga tidak dapat disingkirkan oleh adanya diferensiasi sempurna seperti jaringan matur stabil yang akhirnya dapat mengalami perubahan ganas, contoh munculnya neoplasma ganas dalam teratoma matur.⁴

Germ cell tumors dapat timbul pada gonad maupun diluar gonad. Meskipun tumor-tumor ini dapat terjadi pada pria dan wanita namun menunjukkan perbedaan antara lain: insiden *germ cell tumors* lebih banyak pada ovarium dari pada testis baik pada anak-anak maupun pada orang dewasa dan bentuk jinak menonjol pada ovarium sedangkan bentuk ganas lebih sering pada testis. Diduga bahwa perbedaan ini mempunyai hubungan dengan hal-hal antara keganasan dengan mutasi resesif, keadaan homozigot pada pria yang menguntungkan perkembangan kearah keganasan, sedangkan genotip heterozigot pada wanita menjadi predisposisi tumor jinak. Faktor-faktor lain yang dapat dipertimbangkan adalah faktor genetik dari kromosom Y dan perbedaan asal dari partenogenetik ovarium dan testis.⁴

Peranan genetik dan sitogenetik

Beberapa laporan tentang *germ cell tumors* ovarium yang sudah dipublikasikan



Gambar 1. Histogenesis *germ cell tumor* ovarium dihubungkan dengan embryogenesis. Sumber: Fransisco N. *Germ cell tumor of the ovary*. Obstetrical and Gynaecological Pathology. 3rd edition. London: Churchill Livingstone Edinburg, 1987.

menunjukkan adanya etiologi genetik. Tumor ini menyerang pada lebih dari satu anggota keluarga. Beberapa kasus keganasan *germ cell tumor* terjadi pada anggota keluarga baik yang perempuan maupun laki-laki.¹

Data-data sitogenetik pada *germ cell tumors* ovarium masih kurang. Dari 25 kasus teratoma matur dan imatur dibandingkan dengan adanya *karyotypes* tidak normal, 16 dengan perubahan angka, dan paling sering diidentifikasi adalah *trisomy* 3,8,12, dan 14. Isokromosom 12p, i (12p) hanya penyusunan kembali struktural rekuren pada *Germ cell tumors* ovarium terutama pada *dysgerminoma* dan *germ cell tumors* ganas dengan komponen *yolk sac*. I(12p) lebih menonjol pada *germ cell tumors* testis ditemukan 80% dari semua tumor. Adanya anomali ini pada *germ cell tumors* ovarium dan testis menunjukkan bahwa tumor-tumor ini muncul dari proses

patogenesis yang sama.¹

Gen-gen dan protein

Data tentang mekanisme molekuler yang dihubungkan dengan inisiasi dan progresi *germ cell tumors* ovarium masih sedikit. Namun *germ cell tumors* testis lebih banyak dianalisa. *Germ cell tumors* ovarium dan testis mempunyai gambaran-gambaran patologi, biologik dan sitogenetik yang sama dengan demikian maka gen-gen yang terlibat adalah sama. Sudah jelas bahwa tidak ada gen yang diidentifikasi pada inisiasi atau progresi dari *germ cell tumors* testis. Beberapa gen mencakup KRAS2, JAW1 dan SOX5 sudah diusulkan sebagai gen kandidat pada 12p pada *germ cell tumors* testis. Gen kandidat dicari pada 12p11, 2p12.1 *amplicon*, dan diusulkan bahwa DAD-R adalah kandidat yang terbanyak. Ekspresi berlebihan dari BCAT1, CMAS, EK11, KRAS2 dan SURB7 ditunjukkan

pada *germ cell tumors* testis. Daerah LOH sering tercakup pada *germ cell tumors* testis dalam satu panel dari 35 *germ cell tumors* ovarium.¹

STADIUM KLINIK

Dalam menentukan stadium klinik *germ cell tumors ovarium* perlu dilakukan laparatomi dengan pemeriksaan seksama pada seluruh diafragma, saluran parakolik, nodul-nodul rongga panggul pada sisi tumor ovarium, kelenjar getah bening paraoorta, dan omentum. Ovarium kontra-lateral juga diperiksa, dan jika perlu dilakukan biopsi. Cairan asites harus dilakukan pemeriksaan sitologi. Jika tidak ada asites perlu dibuat bilasan peritoneum sebelum tumor dimanipulasi.^{8,9}

Berdasarkan The Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique (FIGO) and The American Joint Committee on Cancer (AJCC) stadium klinik *germ cell tumor ovarium* dibagi atas empat stadium sebagai berikut:^{8,9}

Stadium I

Stadium 1 *germ cell tumors ovarium* dengan pertumbuhan terbatas pada ovarium:

- stadium IA: tumor masih terbatas pada satu ovarium, kapsul masih utuh, dan tidak terdapat tumor pada permukaan ovarium. Tidak ditemukan sel-sel ganas dalam cairan asites atau bilasan peritoneum.
- stadium IB: tumor terbatas pada kedua ovarium, kapsul masih utuh, tidak terdapat tumor pada permukaan ovarium. Juga tidak ditemukan sel-sel ganas dalam cairan asites atau bilasan peritoneum.
- stadium IC: tumor terbatas pada satu atau kedua ovarium dengan disertai beberapa hal sebagai berikut ini: kapsul robek, tumor terdapat pada permukaan ovarium, sel-sel ganas ditemukan dalam cairan asites atau bilasan peritoneum.

Stadium II

Stadium II *germ cell tumors ovarium* pertumbuhan mencakup satu atau kedua ovarium dengan perluasan ke rongga

panggul dan/atau implantasi.

- stadium IIA: perluasan dan/atau implantasi terdapat pada uterus dan/atau tuba Falopi. Tidak terdapat sel-sel ganas dalam cairan asites atau bilasan peritoneum.
- stadium IIB: perluasan dan/atau implantasi terdapat pada jaringan lain dalam rongga panggul. Tidak terdapat sel-sel ganas dalam cairan asites atau bilasan peritoneum.
- stadium IIC: perluasan dalam rongga panggul dan/atau implantasi (stadium IIA atau stadium IIB) dengan sel-sel ganas dalam cairan asites atau bilasan peritoneum

Stadium III

Pada stadium III *germ cell tumors ovarium* memperlihatkan pertumbuhan yang mencakup satu atau kedua ovarium disertai dengan adanya implantasi dalam peritonium diluar rongga panggul yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan mikroskopik. Metastasis ke hati sama dengan stadium III. Tumor terbatas pada rongga panggul tetapi dengan pemeriksaan histologik ditemukan perluasan sampai ke usus halus atau omentum.

- stadium IIIA: secara mikroskopik terdapat metastasis ke peritoneum melewati rongga panggul (secara makroskopik tanpa tumor).
- stadium IIIB: secara makroskopik terlihat metastasis ke peritoneum melewati rongga panggul dan dengan ukuran diameter terbesar ≤ 2 cm.
- stadium IIIC: terdapat metastasis ke peritoneum melewati rongga panggul dengan ukuran diameter terbesar > 2 cm, dan terdapat metastasis ke kelenjar getah bening regional.

Stadium IV

Stadium IV *germ cell tumors ovarium* pertumbuhan mencakup satu atau kedua ovarium dengan metastasis jauh. Jika terdapat efusi pleura, harus dilakukan pemeriksaan sitologi positif untuk disebut

sebagai kasus stadium IV. Metastasis ke parenkim hati sama dengan stadium IV.

DYSGERMINOMA

Merupakan *germ cell tumors* ovarium ganas tersering, namun insidennya hanya 1-2 % dari semua tumor ganas di ovarium. Terutama terjadi pada anak-anak dan wanita muda,^{10,11} usia rata-rata 22 tahun dan 90% penderita pada usia kurang dari 30 tahun, dan sudah dilaporkan terjadi pada pasien 55 tahun,¹⁰ Dibandingkan dengan tumor ganas asal sel-sel germinativum yang lain *dysgerminoma* adalah yang terbanyak (45%) dan kemudian *yolk sac tumor* 10% dan *embryonal carcinoma* lebih jarang hanya 2%.¹²

Dysgerminoma ditemukan sebanyak 50% dari semua *germ cell tumors* yang primitif yang terjadi antara usia 15 dan 30 tahun, dan terjadi pada wanita dengan *dysgenesis gonad* dan biasanya timbul dari suatu gonadoblastoma.³ Kira-kira 5% *dysgerminoma* timbul pada *gonad-gonad* tidak normal seperti *gonadal dysgenesis* murni atau campuran, atau sindrom *testicular feminization*,¹¹ termasuk juga *pseudohermaphroditisme*.¹⁰

Gambaran klinik

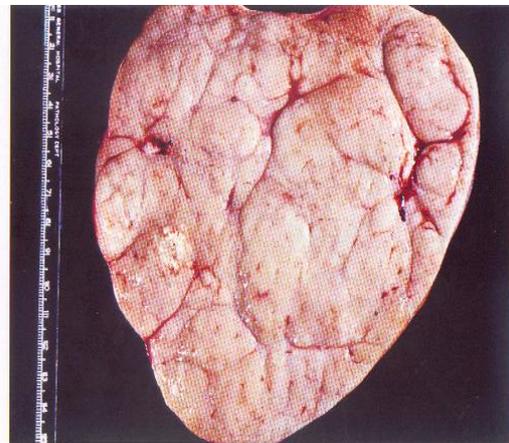
Gambaran klinik yang paling sering yaitu adanya massa tumor dalam perut, $\frac{3}{4}$ pasien menunjukkan gejala 6 bulan sebelum pembedahan, hal ini menunjukkan pertumbuhan tumor yang progresif dan cepat. Perubahan-perubahan somatoseksual ditemukan pada 5% kasus. Nyeri terjadi pada 48% pasien, 30-50% pasien adalah fertil, dan 10-17% dihubungkan dengan kehamilan dan diantaranya 15% mengalami torsio atau inkarserasi. Paling kurang 25% penderita *dysgerminoma* dengan kehamilan yang diterminasi mengalami kematian janin.⁴ Manifestasi yang jarang antara lain: peningkatan kadar hCG serum pada kira-kira 3% kasus. Pasien-pasien ini mempunyai manifestasi hormonal, yang biasanya estrogenik (isoseksual prekok, menstruasi yang tidak teratur), lebih kurang sering yang androgenik. Tumor-tumor ini kadang-

kadang dihubungkan dengan hiperkalsemia para neoplastik disebabkan karena tumor memproduksi bentuk aktif vitamin D (1,25-dihydroxy vitamin D3).³

Penyebaran tumor umumnya melalui aliran limfatik.⁸ Penyebaran lokal mencakup pelvis, paraaorta, peritoneum, retroperitoneal, dan akhirnya ke kelenjar getah bening supraklavikula ditemukan pada sepertiga jumlah kasus.³ Penyebaran jauh terjadi pada tulang, paru-paru, hati, dan ginjal.⁴

Gambaran makroskopik

Tumor biasanya padat, dengan permukaan halus dengan ukuran diameter rata-rata 15 cm. Konsistensi tumor lembek seperti daging, lobulasi, dan pada irisan permukaan berwarna krem (Gambar 2). Dapat ditemukan degenerasi kistik, nekrosis, dan hemoragik. Bilamana ada fokus-fokus kalsifikasi dicurigai berasal dari gonadoblastoma. *Dysgerminoma* dapat terjadi bilateral pada 20% dari kasus.^{3,10,11}

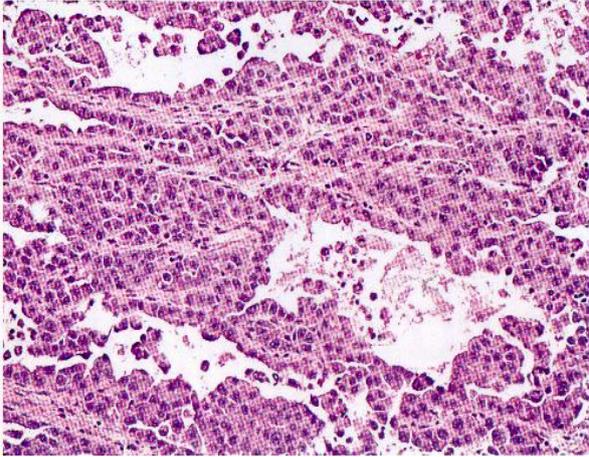


Gambar 2. Gambaran makroskopik *dysgerminoma*. Pada irisan permukaan tumor padat, berlobus-lobus, berwarna krem, dengan satu fokus nekrosis.

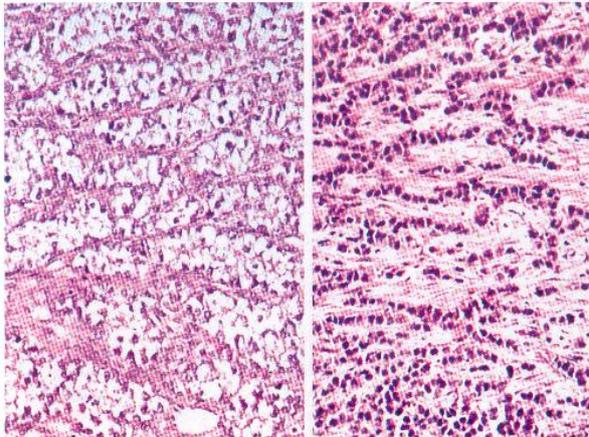
Gambaran mikroskopik

- Tumor terdiri dari sel-sel menyerupai sel-sel germinatif primordial yang tersusun dalam lembaran-lembaran, ukurannya bervariasi dalam sarang-sarang, trabekel-trabekel dan pita-pita, atau kadang-kadang sebagai sel-sel tunggal teratur.

Jarang sel-sel tersusun padat atau seperti tubulus (pseudotubuler), atau ruangan yang mirip folikel yang dapat dalam keadaan kosong atau mengandung sekresi seperti koloid (Gambar 3).³



Gambar 3a. *Dysgerminoma*, pola pseudo-kelenjar, sel-sel tumor dengan sitoplasma eosinofilik.



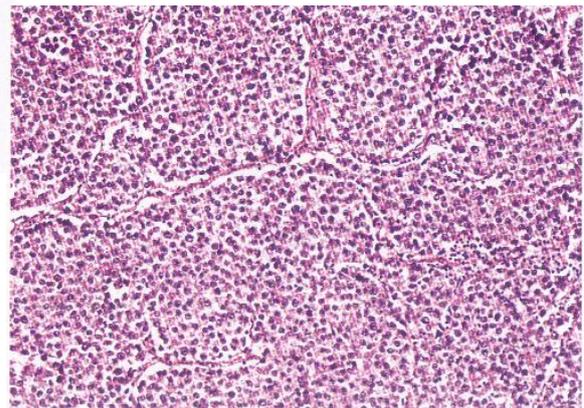
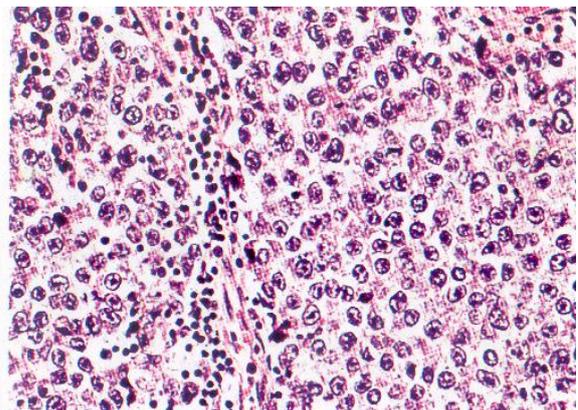
Gambar 3b. *Dysgerminoma*, dengan pola padat tubuler (kiri) dan seperti pita (kanan)

Gambaran pseudotubuler atau susunan seperti pita dapat sangat membingungkan dan menyulitkan dalam menentukan diagnosis. Sel-sel bulat atau poligonal dengan ukuran diameter 20 μ . Bila sel terfiksasi baik, inti vesikuler menonjol dengan satu atau dua nukleoli besar. Sitoplasma jernih atau sedikit granuler, mengandung glikogen dan memberi reaksi PAS (*Periodic Acid Schiff*) positif.^{4,10,13}

- Pada sediaan dengan pengawetan baik,

sel-sel tumor berbentuk bulat dengan membran sel yang mempunyai ciri tersendiri, sitoplasma terang sampai kadang-kadang eosinofilik (yang hampir selalu berisi glikogen) dengan inti terletak sentral, besar, berbentuk bulat, atau pipih dengan kromatin kasar, umumnya dengan satu atau lebih nukleoli prominen. Biasanya banyak terdapat mitosis.^{3,10,11,13}

- Sel-sel tumor cenderung mempunyai variasi morfologik yang mungkin dihubungkan dengan fiksasi yang kurang baik. Hal ini dapat mencakup hilangnya kohesi sel, kurangnya membran yang terawet dengan baik, sel-sel dengan sitoplasma eosinofilik dengan gambaran *rhabdoid* dan sel-sel mirip *signet ring*.³

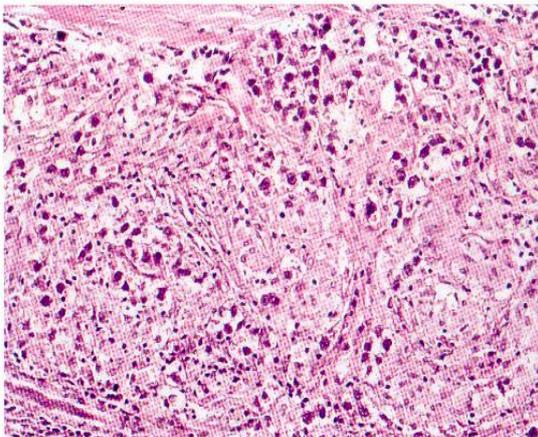


Gambar 4. *Dysgerminoma* tipikal, sel-sel tumor dipisahkan oleh septa jaringan ikat fibrous tipis yang diinfiltrasi sel-sel limfosit, pembesaran kecil (atas), besar (bawah).

- Sel-sel tumor biasanya tersusun dalam kelompok dipisahkan jaringan ikat fibrous yang diinfiltrasi sel-sel limfosit, disebut *dysgerminoma* tipikal.^{10,11,13} Stroma

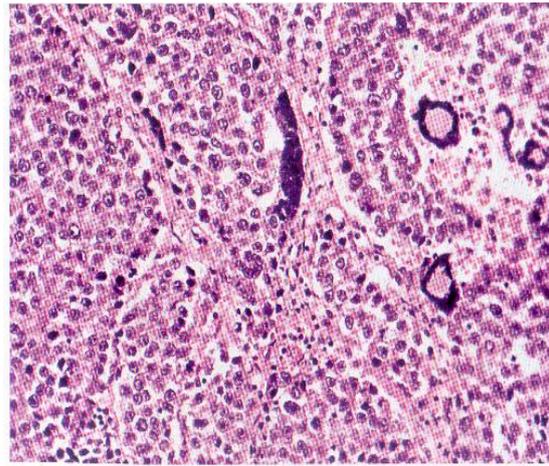
bervariasi dari jaringan ikat kolagen yang halus tipis sampai pada larikan-larikan jaringan ikat fibrous yang tampak jelas, kadang-kadang edematosa dan hampir selalu tanpa kecuali mengandung limfosit-limfosit matur dan jarang membentuk folikel limfoid (Gambar 4).^{3,4,10,13} Kadang-kadang terdapat sel-sel plasma. Daerah-daerah nekrosis seperti kaseosa dan/atau hemoragik terlihat pada minoritas dari tumor.³

- Suatu reaksi granulomatosa mirip sarkoidosis (Gambar 5), jarang terjadi, sekitar 20% dari tumor. Juga dapat ditemukan sel datia Langhans.^{3,4,10,13}

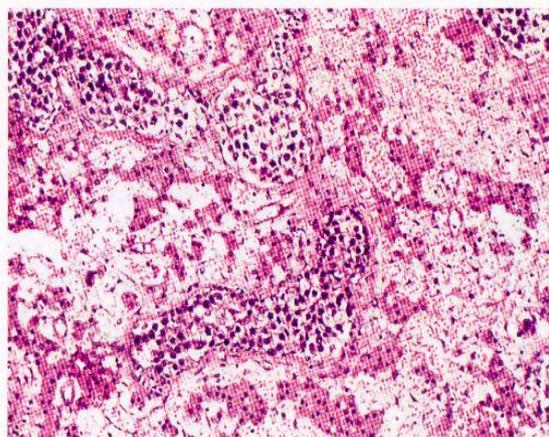


Gambar 5. *Dysgerminoma* dengan reaksi granulomatosa. Sarang-sarang kecil dari sel-sel tumor secara luas dipisahkan oleh sel-sel histiosit dan limfosit yang tersebar.

- Sel-sel datia sinsitiotrofoblast terjadi pada 3% dari tumor (Gambar 6). Sel-sel ini berukuran besar dan imunoreaktif untuk hCG, sel-sel *dysgerminoma* sendiri mungkin jarang sekali imunoreaktif untuk hCG.³
- Sel-sel stroma luteinisasi dapat ditemukan bercampur dengan sel-sel neoplastik, atau terletak pada bagian perifer tumor terutama pada tumor-tumor yang menghasilkan hCG (Gambar 7). Sel-sel luteinisasi adalah sumber dari hormon-hormon berlebihan yang ditemukan pada beberapa kasus.³



Gambar 6. *Dysgerminoma* dengan sel datia sinsitiotrofoblastik.



Gambar 7. *Dysgerminoma* dengan stroma luteinisasi yang menonjol

Peranan genetik/molekuler

Sejumlah *array* yang luas dari sindrom-sindrom genetik sudah dihubungkan dengan *dysgerminoma* ovarium, namun ternyata beberapa hubungan ini menghilang, dan malahan hubungan genetik/molekuler menjadi masalah.

Swyer syndrome adalah suatu gangguan interseks penting yang sudah ditunjukkan mempunyai hubungan erat dengan *dysgerminoma* dan juga dengan gonadoblastoma.¹⁴ *Swyer syndrome* (*gonadal dysgenesis* murni) merupakan gangguan dari diferensiasi seksual yang ditandai oleh adanya mutasi pada gen SRY yang memberi respons terhadap karakteristik seks pria. Gen ini berlokasi pada kromosom Y(p11.31), dan mutasi pada tempat ini pada fenotip wanita

dengan genitalia eksternal Mullerian, gonad bagian dalam tidak berkembang, *amenorrhoe*, payudara rudimenter, disertai rambut pubis dan rambut ketiak yang berkembang. Pasien-pasien ini beresiko untuk mendapat *dysgerminoma/gonadoblastoma* pada satu atau kedua ovarium meningkat kira-kira 20-50-% pada saat dewasa.¹⁴

Beberapa peneliti telah memberi data baru yang menyokong perkembangan *germ cell tumors* ovarium. Telah dibuktikan bahwa terdapat dua mekanisme yang saling tumpang tindih yang menyokong patogenesis dari *germ cell tumors* ovarium. Mekanisme pertama dihubungkan dengan kromosom Y dan *gonadal dysgenesis*. Mekanisme kedua primer genetik yaitu mutasi spontan gen KIT yang meningkatkan proliferasi *oogonia* yang tidak terdiferensiasi. Mutasi pada gen KIT memberi respons terhadap kasus *dysgerminoma*.¹⁵

Pemeriksaan imunohistokimia

Pemeriksaan imunohistokimia sangat berguna dalam menegakkan diagnosis *dysgerminoma*, dan dapat sangat membantu untuk membedakannya dari jenis tumor lainnya (Tabel 1).¹⁰

Dysgerminoma menunjukkan positif kuat biasanya untuk pola membran, untuk *alkaline phosphatase* plasenta (PLAP), dan untuk CD117 (c-kit). CD 117 terutama sangat berguna karena pada tumor lain seperti *embryonal carcinoma* memberi hasil negatif. Penggunaan tehnik dari antigen *dysgerminoma* sering menunjukkan positif

untuk *cytokeratin*, tetapi pewarnaan ini tidak kuat pada jenis *germ cell tumors* ovarium yang lain. Pewarnaan untuk antigen *membrane epithelial* (EMA) dan CD30 negatif,^{3,10,11} demikian juga pewarnaan untuk protein S-100, petanda limfoid, dan neuroendokrin adalah negatif. Pada *dysgerminoma* dengan sel-sel datia sinsitiotrophoblastik pewarnaan untuk hCG positif tetapi untuk alfa fetoprotein negatif.¹⁰ *Dysgerminoma* juga positif untuk OCT4.³

Ekspresi D2-40 dapat dilihat pada seminoma testis, tetapi tidak pada *dysgerminoma*. Gambaran arsitektur yang luas dari *dysgerminoma* dapat sangat menyulitkan diagnosis secara patologik. Adanya profil imunohistokimia sering sangat membantu dalam menegakkan diagnosis (Gambar 8).¹²

Terapi dan prognosis

Pada perempuan muda dengan *dysgerminoma* berkapsul, unilateral (stadium IA) diobati dengan salpingooforektomi. Standar pengobatan untuk penyakit stadium lanjut (>IA) adalah histerektomi abdominal total, salpingooforektomi bilateral, *debulking*, dan kemoterapi. Kadang-kadang ovarium satunya yang tidak terkena dan uterus tetap dipertahankan pada penderita berusia muda.¹⁰

Semua *dysgerminoma* adalah ganas, tetapi tingkatan atipia secara histologik bervariasi, dan hanya sekitar sepertiga yang agresif. Dengan demikian tumor unilateral yang kapsulnya tidak robek serta tidak

Tabel 1. Pemakaian imunohistokimia dalam melakukan diagnosis banding dari dysgerminoma

	PLAP	CD117	CK	CD30	S-100	LCA	MPO
Dysgerminoma	+	+	-*	-	-	-	-
Embryonal carcinoma	+	-	+	+	-	-	-
Lymphoma	-	-	-	-†	-	+	-
Granulocytic sarcoma	-	+	-	-	-	+	+
Melanoma	-	-	-	-	+	-	-

* Usually negative or only focally and weakly positive.

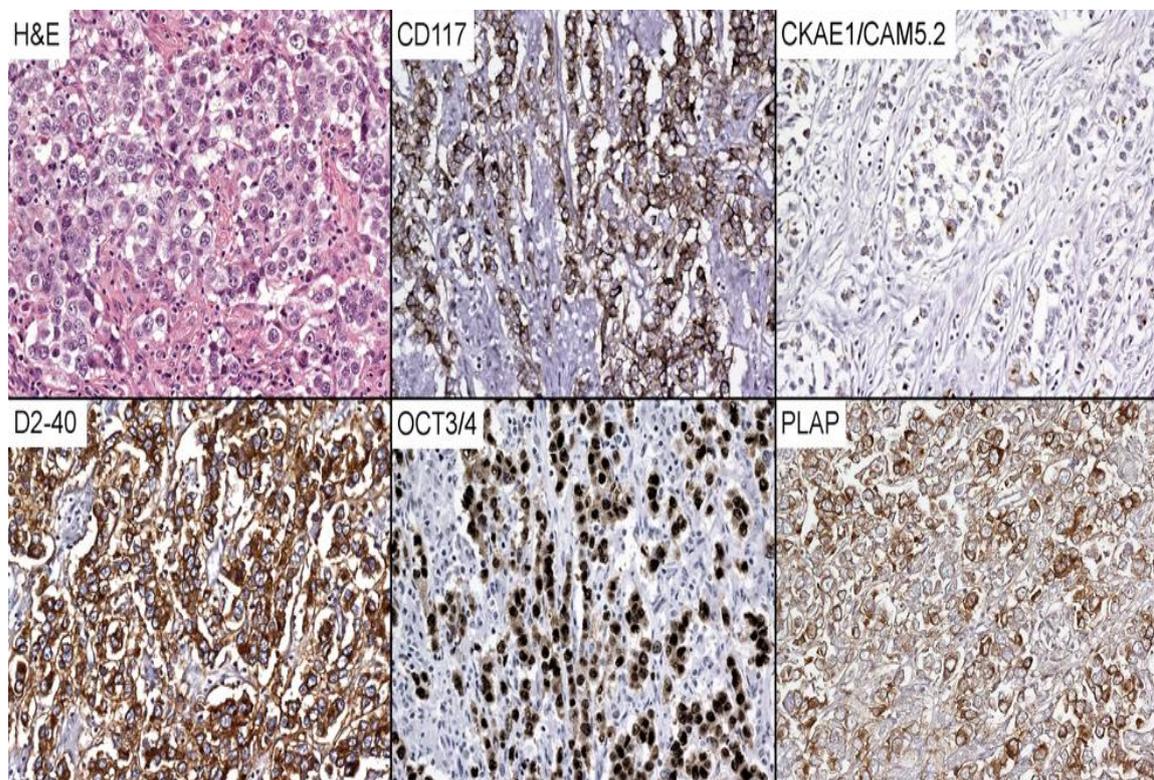
† Except anaplastic large cell lymphoma, which is rare in the ovary.

PLAP, placental alkaline phosphatase; CD117 also known as c-kit; CK, cytokeratin cocktail; LCA, leukocyte common antigen; MPO, myeloperoxidase.

ditemukan penyebaran mempunyai prognosis yang baik (angka kesembuhan diatas 90%) sesudah dilakukan salpingo-forektomi.¹⁵ Tumor jarang mengalami rekurensi sesudah tumor dikeluarkan. Angka harapan hidup lima tahun hampir selalu 100% untuk tumor stadium I, dan 80-90% untuk pasien dengan stadium lebih tinggi atau tumor yang rekuren.³

Diagnosis Banding

- *Yolk sac tumor (YST)* pola padat. Gambaran yang diagnostik pada YST adalah ditemukannya badan-badan hialin tanpa limfosit dalam stroma. Alfa-fetoprotein positif/OCT4-fenotip negatif.
- *Embryonal carcinoma* pola padat. Gambaran yang diagnostik pada *embryonal carcinoma* adalah mencakup pola-pola papiler dan kelenjar, inti besar bervariasi dan hiperkromatik dari *dysgerminoma*, biasanya tanpa disertai adanya infiltrasi limfosit atau granulomatosa dalam stroma. Juga CD30 positif/fenotip CD117 negatif.
- *Clear cell carcinoma* pola padat dan jarang *clear cell carcinoma* dengan OCT4 positif. Gambaran yang menunjukkan *clear cell carcinoma* mencakup umur pasca menopause, pola tubulokistik, papiler, musin intraseluler dan luminal, sel-sel *hobnail* atau yang kaya stroma dan infiltrasi sel radang terutama sel plasma.
- *Undifferentiated carcinoma*. Diagnosis ini dapat dicurigai pada daerah-daerah *dysgerminoma* yang pengawetannya buruk, tetapi hampir selalu ada fokus-fokus dengan gambaran sitologi karakteristik dan septa tipikal dengan limfosit di tempat lain.
- *Small cell carcinoma* jenis hiperkalsemik. Usia yang sama, dan gambaran makroskopik kedua tumor, membuat *dysgerminoma* dengan hiperkalsemia kadang-kadang sulit dibedakan.
 - o diagnosis *dysgerminoma* pada kasus ini didasarkan adanya fokus-fokus dengan pola dan gambaran sitologik dan imunohistokimia karakteristik.



Gambar 8. Gambaran imunohistokimia *dysgerminoma*

- *small cell carcinoma* jenis hiperkalsemik lebih sering mengandung ruangan-ruangan mirip folikel dan sering dengan sel-sel besar dengan sitoplasma eosinofilik (sering dengan suatu gambaran *rhabdoid*) jarang ditiru oleh sel-sel eosinofil dari *dysgerminoma*.
- *Large cell malignant lymphoma*. Disini perlu dibedakan gambaran-gambaran inti dari kedua jenis tumor. Pada limfoma maligna hampir selalu tidak terdapat glikogen. Dengan tersedianya bermacam-macam reaksi imunohistokimia maka hal ini akan memudahkan untuk menentukan diagnosis banding.

KESIMPULAN

Germ cell tumors ovarium ganas yang tersering adalah *dysgerminoma*, diikuti oleh *yolk sac tumor*, *embryonal carcinoma*, serta lebih jarang lagi *choriocarcinoma* dan *polyembryoma*.

Etiologi dan histogenesis *germ cell tumors* ovarium yang menunjukkan etiologi sitogenetik sudah dipublikasikan. Bahkan beberapa penelitian dalam dua tahun terakhir ini menyebutkan bahwa *dysgerminoma* dan juga *gonadoblastoma* ditandai oleh adanya mutasi gen SRY pada *Swyer syndrome*; serta mutasi spontan gen KIT.

Selain mempunyai karakteristik-karakteristik mikroskopik tipikal, *dysgerminoma* ovarium juga mempunyai varian-varian histologik sehingga perlu dilakukan diagnosis banding pada kasus-kasus yang dianggap kurang spesifik. Dalam melakukan diagnosis banding sangat dibutuhkan pemeriksaan imunohistokimia yang dapat mengekspresikan asal dari sel tumor tersebut sehingga diagnosis pasti dapat ditegakkan. Walaupun pada satu jenis tumor dibuat beberapa tes imunohistokimia dan menunjukkan hasil positif, namun sebagian tidak spesifik. Sebagai contoh PLAP positif untuk *dysgerminoma* dan *embryonal carcinoma*, sedangkan CD117 positif untuk *dysgerminoma* tetapi tidak untuk *embryonal*

carcinoma.

Prognosis dinyatakan baik pada *dysgerminoma* dengan kapsul yang masih utuh tanpa disertai penyebaran.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Lee-Jones L.** Ovary germ cell tumors. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. 2003.
2. **Talerman.** Germ cell tumors of the ovary. In: Blaustein's Pathology of the female Genital Tract, Kurman RJ (ed). New York: Springer Verlag, 1994; p. 849
3. **Clement BP, Young RH.** Atlas of gynecologic surgical pathology. Second ed. Saunders Elsevier, 2008; p. 358-385.
4. **Francisco N.** Germ cell tumor of the ovary. Haines and Taulor. Obstetrical and Gynaecological Pathology. 3rd edition. Churchill Livingstone Edinburg London Melbourne and New York, 1987; p. 637-675.
5. **Williams S, Blessing JA, Liao SY.** Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the gynecologic oncology group. J Clin Oncol. 1994; 12(4): 701-6.
6. **Kurman RJ, Norris HJ.** Malignant germ cell tumors of the ovary. Human pathol. 1977; 8(5): 551-64.
7. **Serov SF, Scully RE, Robin IH.** International Histologic Classification of Tumours: No.9. Histological typing of ovarian tumours. Geneva: World Health Organization, 1973.
8. **Sheperd JH.** Revised FIGO staging for gynaecological cancer. Br J Obstet Gynaecol. 1989; 96(8): 889-92.
9. American Joint Committee on Cancer. Ovary. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer, 2002, p. 275-284.
10. **Zaloudek Charles, Brenda W Ng.** The ovary and fallopian tube. In: Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, Steven G Silverberg, cs. Vol.2. 4th edition. Churchill Livingstone Elsevier, 2006; p. 2027-36.
11. **Rosai Juan.** Rosai and Ackerman's surgical pathology. Volume 2 9th edition. Mosby, 2004; p. 1681-1691.
12. **Talerman.** A germ cell tumor of the ovary.

- In: Kurman RJ, ed. Blaustein's pathology of the female genital Tract. 5th ed. New York: Springer-Verlag, 2002; p. 967-1034.
13. **Norris HJ, Adam AE.** Malignant germ cell tumors of ovary. In: Gynecologic Oncology. Fundamental principles and clinical practice. Vol.2. edited by Malcolm Coppleson. Churchill Livingstone, 1981; p. 680-696
14. **Marchina E, Gambera A, Spinelli E.** Identification of a new mutation in the SRY gene in a 46,XY woman with Swyer syndrome. *Fertile Steril.* Mar 2009; 9(13): 932e7-932e11.
15. **Hoei-Hansen EC, Kraggerud MS, Abeler MV, Kaern J, Rajpert-De Ewa M, Lothe RA.** Ovarian dysgerminomas are characterised by frequent KIT mutations and abundant expression of pluripotency markers. *Molecular Cancer.* 2007; 6: 1-12.