Inferior Vena Caval Syndrome in Paraaortic Metastatic Lession of Ovarian Dysgerminoma in Pregnancy Manage with Chemotherapy: a Case Report

Sadona Utami Dewi, Syamel Muhammad
Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
RSUP Dr. M. Djamil Padang
Korespondensi: madonalektris@gmail.com

Latar Belakang: Sindrom vena kava inferior merupakan kasus yang jarang terjadi dan fatal, salah satu penyebabnya adalah penekanan massa tumor yang bermetastasi ke kelenjar getah bening paraaorta yang dapat berasal dari keganasan di ovarium.\(^1\) Dysgerminoma merupakan tumor ovarium jenis germ cell terbanyak, sekitar 3-5\% dari seluruh keganasan ovarium. Insiden metastasis dysgerminoma ke KGB adalah 28\%, dari semua germ cell ovarian tumor dysgerminoma paling sering bermetastasi ke KGB. KGB level pertama metastasis dysgerminoma adalah KGB paraaorta. Namun insiden yang jelas tidak diketahui karena belum ada penelitian mengenai pola metastasi dysgerminoma.\(^2,3\) Dysgerminoma biasa terjadi pada usia muda, usia kurang dari 30 tahun. Etiologi pasti belum diketahui, secara molekuler disebabkan oleh kehilangan fungsi gen supresor tumor TRC 8/ RNF 139, penyebab lain antara lain kelenjar kromosom Y dan disgenesis gonad.\(^4\) Permasalahan muncul ketika disgerminoma terjadi pada wanita hamil yang secara klinis menunjukkan gejala dan tanda penekanan vena kava inferior yang membutuhkan manajemen yang tepat dan efektif.

Tujuan: Membahas sindrom vena kava inferior akibat kompresi massa tumor dan metastasis disgerminoma ke kelenjar getah bening (KGB) paraaorta serta manajemen kemoterapi disgerminoma dalam kehamilan.

Laporan Kasus: Seorang perempuan usia 32 tahun datang ke IGD RSUP dr. M Djamil Padang rujukan RSUD Batusangkar dengan diagnosis G3P2A0H2 gravid preterm 25-26 minggu + disgerminoma + obs. Dispn. Dari anamnesis pasien mengeluhkan sesak nafas, mudah lelah dan kaki bengkak. Dari pemeriksaan fisik didapatkan TD 100/70 mmHg, HR 120x/ menit, RR 35x/ menit, T 37 C. Abdomen : FUT teraba 2 jari diatas pusat, ballotement (+), DJJ 150-158x/ menit. Genitalia : I V/U tenang, PPV (-), Ekstremitas oedem (+/ +). Dari pemeriksaan USG ditemukan gravid + tumor ganas ovarium residif dengan penekanan vena kava inferior + metastasis paraaorta. Pasien didiagnosis dengan sindroma vena kava inferior e.e kompresi massa tumor + metastasis disgerminoma ke KGB paraaorta pada G3P2A0H2 gravid preterm 25-26 minggu. Pasien diberikan kemoterapi BEP dan setelah 2x kemoterapi dengan regimen Bleomisin-Etopusid-Cisplatin (BEP) keluhan klinis membaik. Pasien kembali ke rumah sakit pada usia kehamilan 34-35 minggu dengan keluhan inpartu, his 3-4x/40/K, DJJ 150-159, pembukaan 7-8 cm, ketuban (-) sisa jernih. Karena indikasi obstetri pasien dilakukan SCTPP lahir bayi perempuan berat badan 1800 gram, PB 45 cm, A/S 7/8, tidak ditemukan kelainan kongenital pada bayi. Follow up setelah melahirkan keluhan tidak ada tapi dari USG ditemukan metastasis ke corpus uteri dan CT scan ditemukan metastasis ke KGB paraaorta + metastasis uterus. Pasien menyelaesaikan 4 siklus kemoterapi dengan respon yang baik.

Kesimpulan:
1. Sindrom vena kava inferior merupakan kasus yang jarang terjadi dan fatal, bisa disebabkan oleh kompresi oleh masa tumor dysgerminoma ataupun pembesaran KGB paraaorta akibat metastasis disgerminoma.
2. Diagnosis disgerminoma adalah dari pemeriksaan patologi anatomi.
3. Tatalaksana disgerminoma adalah operatif/surgical staging dan pemberian regimen kemoterapi 3-4 siklus.
4. Regimen kemoterapi BEP (Bleomisin-Etopusid-Cisplatin) aman diberikan pada kehamilan trimester 2 dan 3.
5. Dysgerminoma mempunyai respon yang baik terhadap kemoterapi dengan survival rate 96%.

Kata Kunci: Sindrom vena kava inferior, KGB paraaorta, disgerminoma

Abstrak

Latar Belakang: Inferior caval syndrome is a rare case. It can caused by compression of the tumor mass and paraaortic metastasis lesion of ovarian dysgerminoma. Dysgerminoma is one of the most common germ cell tumor, approximately 3-5\% of all ovarian cancers.\(^1\) Rate of dysgerminoma metastasis to lymph node is around 28\%. In all type of germ cell, dysgerminoma has higher insidens to lymph node metastasis compare to the others. The first level of lymph node metastasis is paraaortic lymph node. However, the insidens is unknown because there is no research about it yet.\(^2,3\) Dysgerminoma frequently in young age, less then 30 years. The exact etiology of dysgerminomas has not been determined, although recent molecular studies have implicated loss function of

Received 6 November 2018
Accepted 28 December 2018
Correspondence madonalektris@gmail.com
potential tumor suppressor gene TRC8/RNF139, abnormality of Y chromosome and gonadal dysgenesis. The problem arises when dysgerminoma is diagnosed in pregnancy woman as clinically has inferior vena cava syndrom sign and symptoms which acquired efective and fast management.

**Objective**: Discuss inferior caval syndrom as effect of compression by tumor mass, metastasis tumor lesion and chemotherapy management in dysgerminoma with pregnancy

**Case Report**: Patient 32 years old admitted to M. Djamil central general hospital referred from Batusangkar hospital with diagnosis G3P2A0L2 25-26 weeks of preterm pregnancy + dysgerminoma + obs. Dyspnue. Patient has symptoms dispnue, exercise intolerance, oedem extremity. Physical examination: blood pressure was 100/70 mmHg, HR 120 bpm, RR 35 bpm, T 37 C. Abdomen: uterus fundal was palpated 2 fingers above umbilical, ballotement (+), FHR 150-158 bpm. Genitalia: I V/U normal, vaginal bleeding (-), oedem extremity +/-.

From ultrasonography found dysgerminoma ovary with compression to inferior vena cava and paraaortic metastatic. Patient was diagnosed with dispnue ec. inferior vena cava syndrom caused by compression of tumor mass + paraaortic lymph node metastasis lession of ovarian dysgerminoma on G3P2A0L2 25-26 weeks of preterm pregnancy. Patient was managed by BEP chemotherapy and symptom was dissapeared. Patient was admitted to M. Djamil again with 34-35 weeks of preterm pregnancy in active phase of first stage. Because obstructed of labor patient was decide to performed LSCS. Female baby was born 1800 gram, baby's length was 45 cm, A/S 7/8, there is no congenital anomaly. Patient was followed up 1 month after surgery, there is no symptoms, but fromUltrasonography found corpus metastasis and CT scan impressed paraaortic lymph node metastasis + corpus metastasis. Chemotherapy was continue one month after caesarean section. She was completed 4 cycles chemotheraphy and the disease was cureable.

**Conclusion**:

1. Caval syndrom is a rare case and fatal, caused by direct compression of dysgerminoma mass and paraaortic lymph node metastasis
2. Diagnosis of dysgerminoma is anatomy pathology diagnose
3. Management of dysgerminoma is surgical staging and 3-4 cycle of chemotheraphy with BEP regimen
4. Chemoterapy with BEP (Bleomisin-Etopuside-Cisplatin) is safe to performed at second trimester with inferior vena cava syndrom ec paraaorta lymph nodes metastasis
5. Dysgerminoma has a good response to chemotherapy with survival rate 96%

**Keywords**: Caval syndrom, lymph node paraaortic metastatic

**PENDAHULUAN**

Sindrome vena kava inferior merupakan kasus yang jarang terjadi dan fatal, salah satu penyebabnya adalah penekanan massa tumor yang bermetastasis ke kelenjar getah bening paraaorta yang dapat berasal dari keganasan di ovarium. Dysgerminoma merupakan tumor ovarium jenis germ cell terbanyak, sekitar 3-5% dari seluruh keganasan ovarium. Insiden metastasis disgerminoma ke KGB adalah 28%, dari semua germ cell ovarian tumor disgerminoma paling sering bermetastasis ke KGB. KGB level pertama metastasis disgerminoma adalah KGB paraaorta. Namun insiden yang jelas tidak diketahui karena belum adanya penelitian mengenai pola metastasi disgerminoma.

Disgerminoma biasa terjadi pada usia muda, usia <30 tahun. Data mengenai pasien disgerminoma yang hamil belum banyak, sebuah penelitian yang dilakukan oleh Satoshi, dkk pada 105 pasien yang...
diikuti selama rata-rata 10,4 tahun didapatkan 42 dari 45 pasien yang menginginkan anak berhasil hamil, jumlah total kehamilan adalah 65 dan 56 bayi lahir pada 40 pasien disgerminoma.\textsuperscript{5} Dari data yang dipublish oleh AJOG,2018 lebih dari 90\% pasien disgerminoma berusia <40 tahun yang mendapatkan Fertility Sparing Treatment (FST) yang mempunyai keinginan untuk hamil berhasil hamil dan melahirkan.\textsuperscript{5}

Etiologi pasti belum diketahui, secara molekuler disebabkan oleh kehilangan fungsi gen supresor tumor TRC 8/ RNF 139, kelainan kromosom Y dan disgenesis gonad\textsuperscript{4}

Masalah muncul ketika disgerminoma terjadi pada wanita hamil dan harus ditatalaksana dengan kemoterapi. Efek kemoterapi terhadap pertumbuhan janin yang masih kontroversial serta kejadian sindrom vena kava akibat penekanan oleh massa tumor dan metastasis disgerminoma ke KGB paraaorta yang sangat jarang insidennya melatarbelakangi penulisan untuk mengangkat kasus ini sebagai laporan kasus ilmiah nasional.

**LAPORAN KASUS**

Seorang perempuan usia 32 tahun datang ke IGD RSUP dr. M Djamil Padang rujukan RSUD Batusangkar dengan diagnosis G3P2A0H2 gravid preterm 25-26 minggu + disgerminoma + obs. Dispnue. Pasien mengeluhkan sesak nafas, mudah lelah dan kaki bengkak. Dari pemeriksaan fisik didapatkan TD 100/70 mmHg, HR 120x/menit, RR 35x/menit, T 37 C. Abdoment : FUT teraba 2 jari diatas pusat, ballotement (+), DJJ 150-158x/menit. Genitalia : I V/U tenang, PPV (-), Ekstremitas oedem +/- Dari pemeriksaan USG :

- Tampak uterus ter dorong ke kanan, gravid 25-26 minggu
- Tampak massa anterior uterus dan vesika ukuran 7,7 cm dengan gambaran hiperechoic inhomogen
- tampak gambaran massa hiperechoic ireguler ukuran 15,74 cm x 15,19 cm meluas mencapai hipochondrial kiri menekan ginjal kiri ke superior dan dasar massa melengketa pada aorta abdominalnis dan menekan vena kava inferior
- Ginjal kiri dan kanan tampak pelebaran kolik.

Kesan gravid+ tumor ganas ovarium residif dengan penekanan vena kava inferior + metastasis paraoarta
Gambar 1. Tampak massa di anterior uterus

Gambar 2. USG: tumor ovarium residif ukuran 15,77 x 15,19 cm

Gambar 3. Penekanan Vena Kva Inferior oleh massa tumor
Pasien didiagnosis dengan sindroma vena kava inferior ec kompresi tumor + metastasis disgerminoma ke KGB paraaorta pada G3P2A0H2 gravid preterm 25-26 minggu. Pasien diberikan kemoterapi BEP. Setelah 2x kemoterapi, keluhan klinis membaik. Pasien kembali ke rumah sakit pada usia kehamilan 34-35 minggu dengan keluhan inpartu, his 3-4x/40/K, DJJ 150-159, pembukaan 7-8 cm, ketuban (-) sisa jernih. Karena indikasi obstetri pasien dilakukan SCTPP lahir bayi perempuan berat badan 1800 gram, PB 45 cm, A/S 7/8, tidak ditemukan kelainan kongenital dan tanda-tanda IUGR pada bayi

### Gambar 4. Bayi Ny.L
Dilakukan eksplorasi pada uterus dan kedua ovarium. Tampak ovarium kanan bentuk dan ukuran dalam batas normal dan ovarium kiri tidak bisa diidentifikasi (post salpingooovorektomi sinistra).

### Gambar 5. Ovarium kanan

### Gambar 6. Lokasi ovarium kiri yang sudah di salpingooovorektomi

Follow up 1 bulan post melahirkan keluhan tidak ada, tapi dari CT scan ditemukan metastasis KGB paraaorta.
Gambar 7. CT scan 1 bulan post melahirkan (post kemo 2x) Setelah 1 bulan post melahirkan dilanjutkan pemberian kemoterapi ke 3 dan ke 4

Diskusi
Sindrom Vena Kava Inferior

Sindrom vena kava inferior merupakan kasus yang jarang dan fatal, biasanya disebabkan oleh iatrogenik seperti prosedur operasi yang melibatkan vena cava, penyebab lain bisa karena infeksi pembuluh darah vena, trombosis, obstruksi kongenital seperti pada Budd-Chiari Syndrom, atau akibat kompresi eksterna oleh massa tumor, aneurisma dan sebagainya.¹

Insiden sindrom vena kava inferior yang disebabkan oleh penekanan disgerminoma tidak diketahui karena kasus ini sangat jarang terjadi.¹

Vena kava inferior merupakan pembuluh vena terbesar retroperitoneal
terbentuk dari muara vena iliaka komunis kiri dan kanan, secara anatomi setinggi lumbal V. Pembuluh darah ini berfungsi membawa darah yang terdeoksigenasi dari ekstremitas bawah dan abdomen belakang ke atrium kanan jantung. Pembuluh darah ini tidak mempunyai katup, aliran darah balik ke atrium kanan jantung terjadi akibat perbedaan tekanan yang dihasilkan oleh gerakan pernafasan.\textsuperscript{6}

Gambar 8. Vena Kava inferior dan KGB paraaorta\textsuperscript{7}

Gejala klinis tergantung pada tingkat obstruksi dan perkembangan aliran darah vena kolateral. Gejala yang muncul antara lain sesak nafas, ekstremitas oedem, mudah lelah, varises, gejala kongestif hepar, insufisiensi ginjal dengan proteinuria.\textsuperscript{1}

Jika aliran darah balik ke jantung sangat sedikit ini akan menyebabkan penurunan curah jantung dimana akan terjadi takikardi, stroke volume menurun, hipotensi, vertigo, sinkop, bahkan kematian mendadak.\textsuperscript{1}

**Disgerminoma**

Disgerminoma merupakan kelompok germ cell tumor terbanyak, sekitar 1-3\% dari seluruh keganasan ovarium. 75\% terjadi pada usia 10-30 tahun, 5\% terjadi pada usia kurang dari 10 tahun dan jarang terjadi pada usia di atas 50 tahun. Sekitar 5\% disgerminoma terjadi pada fenotip wanita dengan gonad abnormal.\textsuperscript{7,8}

Etiologi pasti belum diketahui, namun secara molekuler disebabkan oleh kehilangan fungsi gen supresor tumor TRC 8/ RNF 139.\textsuperscript{4} Penyebab lain disgerminoma dihubungkan dengan kelainan kromosom Y, 46XY, disgenesis gonad, mixed gonadal disgenesis dan berkurangnya ekspresi dari gen protein 16p akibat proses methilasi oleh INK4 merangsang proliferasi sel. Namun 95\% wanita dengan disgerminoma normal secara genetik.\textsuperscript{8,9}

Insiden tumor ovarium dalam kehamilan adalah 1 dalam 1000 kehamilan. Sementara insiden kanker ovarium dalam
kehamilan angkanya lebih rendah lagi yaitu 1 dalam 12.500-25.000 kehamilan.\textsuperscript{9} 20-30 \% keganasan ovarium yang berhubungan dengan kehamilan adalah disgerminoma.\textsuperscript{7}

Gejala klinis disgerminoma biasanya asimptomatis. Biasanya terdeteksi secara tidak sengaja saat pemeriksaan ultrasonografi. Gejala yang bisa terjadi nyeri abdomen, teraba massa di pelvis, gejala kompresi dari massa tumor seperti sering berkemih, disuria, dan gangguan buang air besar.\textsuperscript{9}

Pemeriksaan penunjang : USG, tumor marker untuk disgerminoma adalah \textit{lactat dehidrogenase} (LDH), \textit{alpha-fetoprotein} (AFP), dan \textit{beta-human chorionic gonadotropin} (beta-hCG), MRI, dan CT scan.\textsuperscript{10,11}

Ada beberapa gambaran USG yang menunjukkan keganasan ovarium antara lain ukuran, komponen solid, heterogen, papil, septum internal, bilateral, tepi ireguler peningkatan vaskularitas, \textit{low resistance blood flow}, dan adanya asites. MRI dapat memberi informasi tambahan. CT scan tidak direkomendasikan pada kehamilan karena risiko radiasi yang mengganggu perkembangan fetus.\textsuperscript{10}

\textit{Alpha-fetoprotein} (AFP) merupakan protein serum fetus normal yang disintesis oleh liver, yolk sac, dan saluran gastrointestinal. Kadar normal AFP saat kehamilan adalah 1.000-10.000 ng/ml. AFP 100\% ditemukan pada wanita dengan yolk sac tumor, 61,9\% pada imatur teratoma, dan 11,8\% pada disgerminoma.\textsuperscript{10,11}

\textit{Human chorionic gonadotropin} (hCG) merupakan glikoprotein yang dihasilkan oleh \textit{synchytiotrophoblast}. \textit{Lactat Dehidrogenase} (LDH)- disgerminoma umumnya terjadi peningkatan pada LDH. Peranan tumor marker dalam kehamilan memiliki keterbatasan karena secara fisiologi selama perkembangan fetus dihasilkan terjadi peningkatan AFP,LDH, dan hCG.\textsuperscript{10,11}

Gambaran disgerminoma pada pemeriksaan CT scan berupa massa padat, multilobus, dengan fokus kalsifikasi pada bagian tengahnya.\textsuperscript{12}

\textbf{Gambar 9.} CT scan pelvis tampak gambaran massa heterogen ireguler yang berasal dari adnexa kiri dengan pembesaran keatas. Uterus tidak pada posisiya akibat pendesakkan oleh massa\textsuperscript{12}
Gambar 10. Potongan sagital CT scan tampak massa pelvis yang mengakibatkan vesika dan uterus tidak diposisinya

Staging disgerminoma berdasarkan FIGO adalah sebagai berikut

Tabel 1. Staging Kanker Ovarium FIGO

Penentuan stadium disgerminoma ditentukan berdasarkan surgical staging. Pasien preoperatif yang sudah dicurigai keganasan, dilakukan insisi midline abdomen untuk memungkinkan akses pada abdomen bagian atas. Tumor ovarium sebaiknya diangkat secara utuh jika memungkinkan dan dilakukan frozen section. Jika hasil patologi terbukti malignansi dan berasal dari ovarium maka surgical staging harus dilakukan dengan mengambil sampel berikut ini: 7,13

1) Cairan bebas terutama pada kavum douglas diambil untuk pemeriksaan sitologi
2) Jika tidak ada cairan bebas, dilakukan peritoneal washing dengan 50-100 cc saline pada daerah kavum douglas, paracolic dan dibawah hemidiafragma.
3) Eksplorasi sistematik seluruh rongga abdomen dan viseral
4) Daerah yang dicurigai atau adhesi pada permukaan peritoneum diambil untuk biopsi
5) Biopsi diafragma untuk sitologi smear
6) Infarakolik omentektomi
7) KGB pelvis
8) KGB paraaorta

Insiden metastasis disgerminoma ke KGB adalah 28%, dari semua germ cell ovarian tumor disgerminoma paling sering bermetastasis ke KGB. KGB level pertama metastasis disgerminoma adalah KGB paraaorta.3 Evaluasi pertama pada pemeriksaan preoperatif dan kedua pada
palpasi intraoperatif. Jika dilakukan nodal sentinel dissection, perhatikan berapa KGB yang terwarnai sehingga menentukan KGB yang harus di dibuang. KGB di biopsi pada beberapa area yang dicurigai dan dilakukan limfadektomi. Saat ini MRI dan CT scan merupakan metode yang bermanfaat untuk evaluasi KGB dan perkembangan tumor preoperatif maupun post operatif.\(^2\)

**Gambar 11.** Gambaran MRI pembesaran KGB paraaorta\(^2\)

**Gambar 12.** Gambaran MRI tumor dengan fokus nekrosis dan (\(*)\) asites\(^2\)

Sekitar 65 \%\) disgerminoma terdiagnosis pada stadium awal (stadium I). 85\%-90\% tumor stadium I berlokasi pada satu ovarium, sementara 5-10\% terjadi pada kedua ovarium. Pada pasien dimana ovarium kontralateralnya dipertahankan, disgerminoma dapat berkembang 5-10\% pada ovarium kontralateral dalam waktu 2 tahun kemudian, jika tidak mendapatkan kemoterapi.\(^7\)

Pada 25\% pasien dengan metastasis, penyebaran paling sering terjadi melalui aliran limfe. KGB yang paling sering ditemukan metastasis adalah KGB paraaorta. Disgerminoma bisa juga menyebar secara hematogen atau secara langsung dari eksfoliasi kapsul ovarium atau sel pada permukaan peritoneum. Metastasis ke tulang, paru, liver dan otak jarang terjadi hanya terbatas pada recurrent disease. Sementara metastasis ke mediastinum dan KGB supraklavikula biasanya manifestasi dari penyakit lanjut.\(^7\)

Penatalaksanaan pasien dengan disgerminoma stadium awal adalah operasi, termasuk reseksi lesi primer dan surgical staging terbatas; washing, biopsi omentum, perabaan hari-hati pada seluruh permukaan
peritoneum KGB retroperitoneal, dan biopsi pada semua yang dicurigai. Kemoterapi diberikan pada pasien dengan metastasis. Karena disgerminoma biasa terjadi pada wanita muda, pertimbangan khusus untuk mempertahankan fertilitas harus diberikan.  

Operasi minimal untuk disgerminoma ovarium adalah ooforektomi unilateral. Jika ada keinginan untuk mempertahankan fertilitas, maka ovarium kontralateral, tuba falopii dan uterus harus ditinggalkan bahkan jika ada metastasis, karena tumor ini sangat sensitif terhadap kemoterapi. Jika fertilitas tidak diperlukan lagi maka lebih tepat untuk dilakukan histerektomi total dan salpingoooforektomi bilateral pada pasien dengan penyakit stadium lanjut. Pada pasien dengan kariotype mengandung kromosom Y, kedua ovarium sebaiknya diangkat, walaupun uterus mungkin tetap ditinggalkan ditempatnya untuk kemungkinan transfer embrio nantinya. Penting untuk tidak melakukan operasi jika morbiditas tinggi dan jika akan menunda pemeriksaan awal kemoterapi.  

Pada pasien dimana disgerminoma tampak dari inspeksi ovarium, staging seharusnya dilakukan untuk mengetahui adanya kemungkinan metastasis yang tidak terlihat. Disgerminoma biasanya bermetastasis ke KGB paraaorta sekitar vena renalis. Bilasan peritoneum diambil untuk pemeriksaan sitologi, biopsi permukaan peritoneum yang dicurigai dan biopsi KGB pelvis.  

Banyak pasien dengan disgerminoma dirujuk setelah dilakukan salpingoooforektomi unilateral tanpa surgical staging. Pilihan manajemen pada kondisi ini antara lain: 1) Laparotomi ulang untuk surgical staging, 2) Pemeriksaan CT scan abdomen pelvis teratur, 3) kemoterapi adjuvan.  

Tidak perlu untuk melakukan laparotomi kedua pada pasien dengan disgerminoma. Peranan opersi ulang pada sisa disgerminoma tidak jelas, hanya akan menyisakan lebih banyak jaringan nekrotik. Pasien hanya perlu dimonitoring dengan pemeriksaan scanning dan tumor marker.  

Walaupun rekurensi jarang terjadi, 75% akan terjadi dalam 1 tahun setelah manajemen awal, lokasi paling sering pada ruang peritoneum dan KGB pelvis. Pasien ini harus ditatalaksana dengan kemoterapi atau radiasi, tergantung pada lokasi tumor dan tatalaksanaan sebelumnya. Jika pasien sebelumnya hanya dioperasi tanpa kemoterapi maka pasien diberikan kemoterapi adjuvant.
kemoterapi, jika pasien sudah diberikan kemoterapi dengan regimen BEP sebelumnya maka dapat dicoba regimen lain seperti TIP (paclitaxel, ifosfamide, dan cisplatin). Radioterapi bisa dipertimbangkan pada pasien disgerminoma yang mengalami rekurensi lokal, tapi fertilitas tidak bisa dipertahankan jika pasien mendapat radiasi.7

Karena disgerminoma cendrung terjadi pada wanita usia muda, maka sering dijumpai bersamaan dengan kehamilan. Jika ditemukan disgerminoma stadium IA, tumor bisa diangkat secara utuh dan kehamilan dilanjutkan. Pada pasien dengan stadium lanjut, melanjutkan kehamilan tergantung pada usia gestasi. Kemoterapi dapat diberikan pada trimester 2 dan 3 dengan dosis yang sama pada wanita tidak hamil tanpa menimbulkan kerusakan pada janin. Namun ada beberapa laporan terjadinya malformasi kongenital pada wanita hamil yang mendapat kemoterapi.7,14

Intervensi bedah pada kasus tumor ovary dalam kehamilan dilakukan jika : curiga keganasan, ada komplikasi akut (torsi, ruptur), massa ukuran >5 cm dengan komponen padat berseptum pada usia kehamilan 18 minggu, cendrung ukuran semakin membesar selama kehamilan atau lebih dari 8 cm. Tujuan dari pembedahan membuang massa tumor untuk menghindari komplikasi pada kehamilan. Durante operasi manipulasi terhadap uterus seminimal mungkin karena bisa mengakibatkan solusio plasenta, persalinan prematur dan IUFD. Jika intra op dari tampilan klinis kecurigaan keganasan rendah maka lebih direkomendasikan untuk dilakukan kistektomi dibandingkan salpingoofoektomi. Namun jika secara klinis curiga keganasannya tinggi (asites, ada massa solid) maka tuba dan ovaryum harus diangkat. Dan frozen section harus dilakukan. Jika suatu disgerminoma sudah dinafisiasi ganas maka harus dilakukan surgical staging. Waktu untuk intervensi pembedahan pada wanita hamil adalah usia kehamilan 14-22 minggu karena fungsi korpus luteum sudah diambil alih oleh plasenta 9,15,16

Regimen kemoterapi yang digunakan adalah regimen Bleomycin-Etopuside-Cisplatin (BEP). Cara kerja agen kemoterapi di bagi menjadi 2 : 1) Cell cycle non spesific : bekerja disemua fase siklus sel. Contoh bleomicyn 2) Cell Cycle Specific : bekerja pada fase tertentu pada siklus sel, contohnya cisplatin bekerja pada fase G2 (fase post sintetis). Adapun siklus sel dijelaskan dalam gambar berikut :7
Gambar 13. Siklus Sel

Keterangan:  
- G1 merupakan fase sintesis enzim dan protein yang diperlukan untuk membentuk DNA/RNA.  
- Fase S merupakan fase sintesis DNA  
- Fase G2 (Fase post sintesis DNA) dimana terjadi diplomer sel dan untai ganda DNA  
- Fase M (fase mitotik) dimana pada fase ini terjadi pembelahan sel  
- Fase G0 (fase istirahat)  

Dosis agen kemoterapi berdasarkan Berek, 2015 adalah:

**Table 12.2 Combination Chemotherapy for Germ Cell Tumors of the Ovary**

| Regimen and Drugs | Dose and Schedule |
|-------------------|-------------------|
| **BEP** | |
| Bleomycin | 30,000 International Units weekly for a total of 12 wks |
| Etoposide | 100 mg/m²/d x 5 d every 3 wks |
| Cisplatin | 20 mg/m²/d x 5 d every 3 wks |

*Loehrer PJ, Johnson D, Elson P, et al. Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors. An Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol. 1993;11:470-476.*

Gambar 14. Kemoterapi kombinasi

**Bleomycin** merupakan agen kemoterapi kelompok antitumor antibiotik, diisolasi dari jamur streptomycyes. Struktur ini mengandung ikatan fragmen DNA dengan unit ion. Ikatan ini menghasilkan efek antitumor dengan cara memutus rantai DNA, terutama pada lokasi *guanine* (pada fase G2 siklus sel). Obat ini dieksresikan di urin, dan efek toksik meningkat pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Rute pemberian intravena atau intramuskuler. Efek toksik: demam, reaksi dermatologi, pulmonary toxicity seperti interstitial pneumonitis, reaksi anafilaktik.

**Cisplatin** merupakan agen kemoterapi kelompok *alkylating like agent*. Cisplatin menyebabkan siklus sel G2 terhenti dan terjadi kematian sel apoptosis. Rute pemberian adalah intravena. Efek toksik yang umum terjadi: nefrotoksis, tinnitus, tuli, mual muntah, mielosupresi, dan neuropati perifer. Sementara *etoposide* mempunyai efek cemas pada pasien.

Kehamilan dengan keganasan ovarium merupakan tantangan yang membutuhkan keseimbangan antara pemberian terapi optimal bagi ibu dan pertimbangan kesejahteraan janin.
Germ cell tumor merupakan kemosensitif artinya pemberian kemoterapi bersifat kuratif. Risiko kongenital anomali akibat kemoterapi paling tinggi selama trimester I kehamilan. Pada 10 hari setelah konsepsi sel masih omnipoten dan keberlangsungan embrio tergantung jumlah sel yang dirusak oleh agen kemoterapi. Jika sel yang rusak dalam jumlah besar maka bisa terjadi keguguran. Namun jika sel yang rusak hanya sedikit, embrio dapat bertahan tanpa malformasi. Masa organogenesis mulai pada hari ke 10 dan selesai pada minggu ke 8. Pemberian obat sitotoksik pada periode ini akan mengakibatkan efek teratogenik pada janin. Jantung, neural tube, ekstremitas, palatum, dan telinga paling sering terjadi malformasi. Tergantung kepada dosis dan agen yang digunakan, kemungkinan untuk terjadi kerusakan janin bisa terjadi. Jika digunakan agen tunggal kemoterapi maka tingkat malformasi adalah 7-17 %, dan meningkat menjadi 25% jika menggunakan agen kemoterapi kombinasi. Dengan menggunakan asam folat, risiko malformasi menurun hingga 6%.

Dengan demikian pemberian kemoterapi tidak dianjurkan untuk diberikan pada periode organogenesis (trimester I). Pemberian kemoterapi pada trimester ke 2 dan 3 biasanya tidak berhubungan dengan peningkatan risiko kelainan kongenital, walaupun jumlah pasien yang diteliti masih sedikit. Namun ada risiko terjadinya persalinan preterm, IUGR, IUFD, supresi hematopoetik. Pemberian kemoterapi 3-4 minggu sebelum persalinan juga sebaiknya dihindari karena meningkatkan risiko infeksi dan perdarahan selama persalinan.

Perubahan fisiologi selama kehamilan juga menyebabkan perubahan dalam proses farmakokinetik obat kemoterapi mulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme dan eksresi. Perubahan metabolisme obat dimulai pada usia kehamilan 4 minggu dan terus meningkat dibawah pengaruh progesteron dan estrogen, sehingga meningkatkan efek toksik selama kehamilan. Peningkatan absorbsi obat meningkat karena perubahan sekresi asam lambung dan motilitas usus.

Pengaruh kehamilan terhadap tumor ovarium adalah torsi, inkarserasi, ruptur, perdarahan selama kehamilan. Sementara pengaruh tumor ovarium terhadap kehamilan IUFD dilaporkan pada 25% kasus.10,18
Disgerminoma rekuren sering terjadi 2-3 tahun setelah selesai pengobatan. Oleh karena itu follow up observasi dan pemeriksaan fisik setiap 3-4 bulan pada 3 tahun pertama, setiap 6 bulan pada tahun ke 4 dan ke 5, dan setiap tahun nya direkomendasikan.10,18,19,20

Pada kasus ini pasien sudah didiagnosis dengan disgerminoma saat usia 28 tahun, sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa 75% disgerminoma terjadi di usia 10-30 tahun. Diagnosis disgerminoma didapatkan dari hasil patologi anatomi. 7

Gambar 15. Algoritme kemoterapi dalam kehamilan

Pasien lost control dan 4 tahun kemudian datang dalam kondisi hamil 25-26 minggu dengan keluhan sesak nafas, kaki oedem, cepat lelah, takikardi dan perut membesar melebihi usia kehamilan, USG menunjukkan ada massa tumor ovarium ukuran 15,77x 15,19 cm, ada gambaran penekanan vena cava oleh massa tumor dan metasatasi tumor ke kelenjar getah bening paraaorta. Pasien didiagnosis dengan gravid + sindroma vena cava inferior ec penekanan massa + metastasis disgerminoma ke KGB paraaorta.

Sindroma vena cava inferior pada pasien ini disebabkan oleh penekanan oleh massa tumor dan metastasis KGB paraaorta. Dinding vena yang tipis karena tidak mempunyai tunika intima seperti halnya aorta menyebabkan pembuluh ini mudah untuk terkompresi sehingga terjadi stasis. Selain itu vena kava inferior berbeda dengan pembuluh vena lainnya dimana pembuluh ini tidak mempunyai katup sehingga aliran balik hanya mengandalkan gerakan diafragma saat pernafasan. Ketika ada massa tumor yang menekan hingga ke hipochondrial kiri akan menghalangi gerakan diafragma mengakibatkan aliran vena pun stasis. Terganggunya aliran balik dari tubuh bagian bawah, menyebabkan
munculnya oedem pada tungkai. Akibatnya terjadi penurunan aliran balik ke jantung, *cardiac output* juga menurun. Untuk mengkompensasi penurunan tersebut maka jantung akan bekerja lebih cepat sehingga terjadi takikardi dan sesak pada pasien.

Pada pasien ini terjadi peningkatan LDH, dimana LDH merupakan tumor marker pada disgerminoma. Sementara AFP, bHCG dan Ca 125 selain tidak spesifik untuk disgerminoma, marker ini meningkat pada kondisi hamil, sehingga hasilnya tidak bisa dipedomani untuk follow up pasien.

Pada pasien ini *surgical staging* tidak dilakukan karena keluhan klinis pasien saat itu berat. Dilihat dari sisi kehamilan 25-26 minggu merupakan usia yang aman untuk dilakukan operatif, namun karena kondisi klinis pasien berat dan kecurigaan metastasis KGB paraaorta yang sulit untuk diakses maka diputuskan kemoterapi menggunakan regimen BEP. Setelah kemoterapi keluhan pasien membaik, sesuai dengan literatur bahwa disgerminoma sangat kemosensitif.20,21

Pada usia kehamilan 34-35 minggu pasien masuk ke rumah sakit dengan keluhan inpartu yang bisa disebabkan oleh salah satu efek samping kemoterapi yaitu partus prematurus.

Terjadi persalinan prematur, namun karena ada alasan obstetri pasien tidak bisa dilahirkan pervaginam. Dilakukan SCTPP dan lahir bayi dengan berat badan lahir rendah 1600 gram dibawah presentil 50 dari kurva berat badan ideal bayi usia kehamilan 34-35 minggu, tidak ditemukan cacat kongenital pada bayi, dan A/S 7/8.

Pasien direncanakan untuk dilakukan *surgical staging*, namun karena kondisi pasien tidak stabil akibat perdarahan intraoperatif ec atonia uteri, *surgical staging* tidak dilakukan.

Dilakukan follow up pada pasien setelah 1 bulan post melahirkan, dari anamnesis pasien tidak ada keluhan, dan tidak ditemukan efek samping dari agen kemoterapi dari pemeriksaan fisik juga tidak teraba pembesaran, luka operasi kering, dari pemeriksaan USG ditemukan metastasis ke uterus, dan dari hasil CT scan abdomen ditemukan metastasis ke KGB paraaorta dan uterus. Pada pasien ini ada 2 pilihan tatalaksana : 1. Dilakukan laparotomi ulang untuk *surgical staging* 2. Lanjutkan kemoterapi. Pada pasien ini dipilih untuk dilanjutkan kemoterapi karena secara klinis tidak terjadi perburukan dan dilihat respon
pasien baik dengan 2 siklus kemoterapi sebelumnya. Pasien diberikan 4 siklus kemoterapi dengan respon yang baik. Pasien dianjurkan untuk kontrol rutin tahun pertama setiap 3 bulan, 2 tahun berikutnya tiap 6 bulan dan sampai dengan 10 tahun tiap 1 tahun. Follow up yang dilakukan antara lain anamnesis, pemeriksaan fisik, USG, tumor marker dan CT scan. 

**Kesimpulan**

1. Sindroma vena kava inferior merupakan kasus yang jarang terjadi dan fatal, bisa disebabkan oleh kompresi oleh masa tumor disgerminoma ataupun pembesaran KGB paraaorta akibat metastasis disgerminoma
2. Diagnosis disgerminoma adalah dari pemeriksaan patologi anatomi
3. Tatalaksana disgerminoma adalah operatif/surgical staging dan pemberian regimen kemoterapi 3-4 siklus
4. Regimen kemoterapi BEP (Bleomisin-Etopuside-Cisplatin) aman diberikan pada kehamilan trimester 2 dan 3
5. Disgerminoma mempunyai respon yang baik terhadap kemoterapi dengan survival rate 96%

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Marc Gewilig. Obstructions of the Inferior and Superior Vena Cava. VOWB, Belgium: p.669-73
2. Masayuki Takemori, Takaya Ichimura, Ryuichiro Nishimura, Kazuo Hasegawa. Ovaria Dysgerminoma with Massive Metastases to Paraaortic Lymph Nodes. 2000. Gynecol Obstet Invest: 49: 211-13
3. Victor E Valdespino, Yazzmin Ballesteros, Montenegro, Maricruz Rivera Hernandjez, German Maytorena Cordova, Juan Landa Mejia, dkk. 2 Cases Dysgerminoma with Micrometastases in Lymph Nodes. 2018. Medcrave: Obstet Gynecol Int: 10(I) p.31-4
4. Chad M Michener. Editor: Warner K Huh. Ovarian Dysgerminomas. 2018. Medscape. Diakses tanggal 14 Februari 2019
5. Satoshi Tamauchi, Hiroaki Kiiyama, Masato Yoshihara, Yoshiki Ikeda, Nobuhisa Yoshikawa, Kimihiro Nishihino, dkk. Reproductive Outcomes of 105 Malignant Ovarian Germ Cell Tumor Survivors: a Multicenter Study. 2018. AJOG: p.385 e1-e7
6. William D. Tucker, Bracken Burns. Anatomy Abdomen Pelvis, Inferior Vena Cava. 2018. StatPearls Publishing:NCBI

7. Jonathan S Berek, Michael L Driedlander, Nevile F Hacker. Germ Cell and Nonepithelial Ovarian Cancer in Berek & Hecker Gynecology Oncology Text Book.2015. Baltimore : Walters Kluwer : Chap.12 p. 530

8. Shinichi Komiyama. Safe dissection of High Paraaortic Lymph Nodes Superior to the Renal Vein in Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer by the “ Komiyama’s Maneuver”, a Modification of Kocher’s Maneuver.2017. ScienceDirect Elsevier. Vol.145: p.407-8 https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.015

9. Osman Turkmen, Alper Karalok, Derman Basaran, Gunsu Comert Kimyon, Tolga Tasci, Isin Ureyen, dkk. Fertility- Sparing Surgery Should be the Standard Treatment in Patients with Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. 2017. Journl of Adolescent and Young Adult Oncology. Vol: 00. Doi:10.1089/jyao.2016.0086

10. Mamta Gupta, Vandana Saini. Germ Cell Tumors and their Association with Pregnancy. 2018. INTECH:Chap 6: p. 12341.doi.org/10.5772/intechopen.72556

11. Michael Hubalek, Caecilia Smekal, Alan G Zeimet, Consolato Sergi, Christoph Brezinka, Elisabeth Mueller, dkk. Chemotherapeutic of a Pregnant Patient with Ovarian Dysgerminoma. 2007. Arch Gynecol Obstet. 276: 179-183 DOI 10.1007/s00404-007-0328-2

12. Bender F Aldhafery. Ovarian Dysgerminoma in Two Sister. 2008. J Family Community. Med. 2008 Sep-Dec; 15(3): 127–131.

13. Tamara L Callahan, Aaron B Caughey. Ovarian & Fallopian Tube Tumor in Obstetric & Gynecology Textbook. 2018. Philadelpia: Walters Kluwer; Chap 30 p.1026-41

14. Ting Zhao, Yan Liu, Hongyuan Jiang, Hao Zhang aand Yuan lu. Management of Bilateral Malignant Ovararian Germ Cell Tumors: Experience of a single Institute. 2015. Molecular and Clinicak Oncology 5: 383-7

15. Jasmina Popovic, Sonja Trajkovic, Milan Trenkic, Aleksandra Aracki. Dysgerminoma and Pregnancy. 2017.
16. I Nyoman, I Wayan Artana. Kehamilan dengan Kanker Ovarium Tipe Disgerminoa Stadium 1C. 2016. Universitas Udayana

17. Jana Dekrem, Kristel Van Calsteren. Effect of Fetal Exposure to Maternal Chemotherapy. 2013. Springer International Publishing Switzerland. Doi 10.1007/s40272-013-0040-6

18. Yuanyuan Chen, Ying Luo, Cha Han, Wenyan Tian, Wen Yang, Yiengmei Wan, dkk. Ovarian Dysgerminoma in Pregnancy: a Case report and Literature Review. 2018. Journal of Cancer Biology & Therapy. doi.org/10.1080/15384047.2018.1450118

19. Mamta Gupta, Rita Jindal, Vandana Saini. An Incidental Finding of Bilateral Dysgerminoma During Caesarean Section: Dilemmas in Management. 2016. DOI: 10.7860/JCDR/2016/20163.8

20. Yoon Kyung Lee, Chang Young Yoo, Guisera Lee, Dong Choon Park. Ovarian Dysgerminoma Associated with Pregnancy. 2011. Korean J Obst Gynecol 2011; 54(4):218-222 doi.10.5468/KJOG.2011.54.4.218

21. Nexhmi Hyseni, Sadik Llullaku, Hysni Jashari, Kjaltrina Zhiti, Fjolla Hyseni, Fisnik Kurshumliu, dkk. Advanced Ovarian Dysgerminoma Infiltrating Both Ovaries and Uterus in a 7-year-old Girl. 2014. Hindawi: vol. 2014, Article ID910852.Doi.org/10.1155/2014/910852

22. Ivani Juliarty Sitanggang. Dysgerminoma Ovarium pada anak perempuan 16 tahun. Denpasar.

23. Kafil Akhtar, Shamshad Ahmad, Amit Kumar, Noor Afshan. Dysgerminoma with Pregnancy and Viable Baby: A Case Report. 2011. Oman Medical Journal Vol.26 No.3 : 198-200