

Peranan Octamer-4 (OCT4) pada Tumor Sel Germinal Ovarium

**Ignasia Andhini
Retnowulan, Endah
Zuraidah, Tantri Hellyanti**
Departmen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia
Jakarta

ABSTRAK

Tumor sel germinal ovarium adalah kelompok neoplasia heterogen yang sering kali memiliki kemiripan pola morfologi. Tumor sel germinal memiliki angka kejadian 5-10% dari seluruh jenis tumor ovarium dan sering muncul pada usia prepubertal dan usia reproduksi. Predileksi usia muda ini menyebabkan pentingnya diagnosis yang tepat untuk dapat mempertahankan fertilitas. Jenis tumor ini berasal dari sel germinal primordial dan proses patogenesisisnya mirip dengan pola perkembangan embrio normal dimana terdapat sifat pluripoten yang memegang peranan penting dalam patogenesisisnya. Octamer 4 (OCT4/POU5F1) merupakan faktor transkripsi yang mempertahankan sifat pluripotensi pada sel punca embrionik dan sel germinal primordial. Penurunan ekspresinya akan menyebabkan diferensiasi menuju struktur jaringan matur, sedangkan peningkatan ekspresinya akan mempertahankan sifat pluripoten seperti sel punca. Gangguan diferensiasi sel germinal primordial merupakan dasar dari transformasi maligna pada sel tersebut. Tujuan penulisan ini adalah untuk memahami peran OCT4 sebagai pengatur pluripotensi dan diferensiasi sel, serta perannya dalam onkogenesis, terutama pada tumor sel germinal ovarium. Ekspresi OCT4 yang berbeda antar jenis tumor sel germinal dapat membantu membedakan jenis-jenis tumor yang mirip secara morfologik, baik pada tumor sel germinal di gonad atau ekstragonad.

Kata kunci: tumor sel germinal ovarium, ekspresi oct4, faktor transkripsi

PENDAHULUAN

Tumor ovarium secara garis besar dibagi menjadi empat kelompok besar berdasarkan asal selnya, yaitu tumor epitelial, tumor sex *cord-stromal*, tumor sel germinal dan tumor metastasis dari keganasan di organ lain.^{1,2} Tumor epitelial yang berasal dari sel epitelial permukaan ovarium memiliki angka kejadian 90% dari seluruh tumor ovarium. Jenis tumor tersering kedua berasal dari sel granulosa, theca dan hilus yang diklasifikasikan sebagai sex *cord-stromal* tumor (10-15%). Jenis ketiga adalah tumor sel germinal dengan angka kejadian 5-10%. Kelompok tumor terakhir adalah tumor metastasis dari keganasan yang berasal dari kolon, gaster, pankreas, payudara.^{2,3}

Tumor sel germinal adalah kelompok neoplasia heterogen, yang berasal dari sel germinal primordial dan dapat berkembang di gonad dan ekstragonad. Tumor sel germinal memiliki angka kejadian 5 sampai 10 persen dari seluruh jenis tumor ovarium, namun hanya 3 sampai 5 persen yang ganas. Jenis tumor ini muncul pada usia prepubertal dan usia reproduktif dengan insiden tertinggi pada wanita remaja dan usia dekade ke-2. Jenis tumor sel germinal tersering adalah teratoma kistik jinak sebesar 95 persen.⁴ Angka kejadian tumor sel germinal berdasarkan data di Departemen Patologi Anatomi RSCM adalah sebesar 12 persen dari seluruh jenis tumor ovarium di tahun 2015. Data tahun

2004-2013 menunjukkan bahwa jenis tumor sel germinal tersering adalah teratoma matur (65%), diikuti oleh tumor *yolk sac* (13%), dysgerminoma (12%), teratoma imatur (6%), dan teratoma dengan transformasi maligna (4%), sedangkan koriokarsinoma non-gestasional dan karsinoma embrional tidak ditemukan dalam rentang waktu 2004 hingga 2013. Angka kejadian tumor sel germinal lebih rendah dibanding jenis tumor ovarium lain, namun insiden yang tinggi pada wanita usia reproduksi menyebabkan pentingnya diagnosis yang tepat agar mampu mempertahankan fertilitas. Terapi yang tepat sangat penting karena tumor sel germinal memiliki prognosis yang lebih baik dibanding tumor ovarium lain.⁵

Tumor-tumor sel germinal dapat memiliki pola morfologik yang hampir serupa. Tumor ini sering menunjukkan sifat biologik yang mirip dengan perkembangan embrio normal, terutama pada jenis tumor *undifferentiated* dengan sifat pluripoten. Kemiripan sifat inilah membantu pemahaman jalur patogenetik yang berperan dalam transformasi neoplastik dan progresi tumor sel germinal.^{4,6}

Salah satu faktor transkripsi yang sangat penting dalam mempertahankan sifat pluripotensial sel punca embrionik dan sel germinal primordial adalah Octamer4 (OCT4), yang juga dikenal sebagai OCT3/4 atau POU5F1. Pluripotensi merupakan kemampuan sel punca untuk berdiferensiasi menghasilkan jenis jaringan yang berbeda, yaitu endodermal, mesodermal dan ektodermal. Konsentrasi OCT4 pada sel perlu diregulasi secara ketat untuk mempertahankan pluripotensi atau menentukan diferensiasi spesifik dan kemampuan *self-renewal* pada sel embrionik. Ekspresi OCT4 positif pada *very small embryonic-like stem cells* (VSEL) di jaringan somatik dewasa menunjukkan potensi pluripoten pada kelompok sel tersebut. Kondisi patologis pada VSEL dapat menyebabkan gangguan keseimbangan ekspresi OCT4 sehingga mampu menginisiasi perkembangan keganasan.^{3,7,8} Ekspresi OCT4 yang menurun pada sel germinal primordial menyebabkan apoptosis, sedangkan peningkatan ekspresi OCT4 merupakan faktor risiko terjadinya proses neoplastik pada sel germinal primordial.⁶

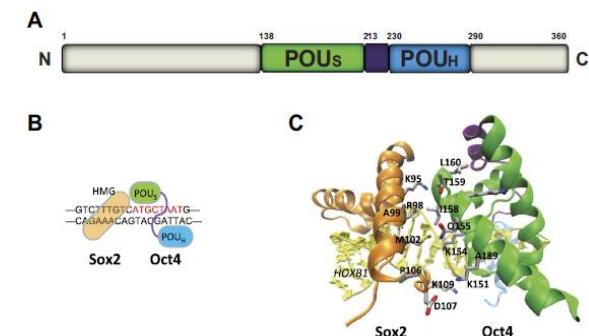
Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memahami peran OCT4 sebagai pengatur pluripotensi dan diferensiasi sel, serta perannya dalam onkogenesis, terutama pada tumor sel

germinal. Peran OCT4 sebagai penanda pluripotensial berguna untuk membedakan jenis-jenis tumor sel germinal yang hampir serupa, baik gonadal atau ekstragonadal.

Regulasi Transkripsi pada Gen OCT4

OCT4 (OCT3/4 atau POU5F1) adalah faktor transkripsi dari keluarga Pit-Oct-Unc (POU).⁹ Gen POU5F1 ini terletak pada kromosom 6p21.3 dan memegang peranan penting dalam mempertahankan pluripotensi dan proliferasi sel punca embrionik.^{10,11} Protein OCT4 terdiri atas domain *N-transactivation*, domain POU dan domain *C-transactivation*. Domain POU memiliki 2 struktur domain *DNA-binding* yang independen yaitu, NH3-terminal POU_S dan COOH-terminal POU_H (Gambar 1). Domain POU_S dan POU_H secara fleksibel dan independen mengikat octamer motif (ATGCAAAT) pada region promoter atau enhancer dari gen target.¹² Sifat fleksibilitas ini menyebabkan OCT4 mampu membentuk heterodimer dengan faktor transkripsi lain, misalnya Sox2.⁹

Gen ini biasanya diekspresikan di sel pluripoten yaitu oosit yang belum dibuahi, *inner cell mass* (ICM) dari blastosit, sel germinal primordial, dan sel punca embrionik.^{3,11,13} Pada jaringan normal dewasa, ekspresi OCT4 didapatkan pada sel punca dewasa payudara, pankreas, hati, ginjal dan jaringan kulit.¹⁴ *Upregulation* pada OCT4 secara umum akan mempertahankan sifat pluripotensial sel, sedangkan *down-regulation* akan menginduksi diferensiasi sel menjadi populasi sel yang heterogen.^{10,15,16}



Gambar 1. A. Struktur Protein OCT4 secara skematis; B dan C. Ikatan Oct4/Sox2 dimer yang berikatan dengan gen target pada octamer motif.⁹

Pada embriogenesis awal, maternal Oct4 dan protein Oct4 terdeteksi di oosit yang terfertilisasi sampai tahapan 2 sel. Ekspresi gen

Oct4 zigot dimulai dari tahapan 4 sel sampai 8 sel. Pada tahap *cleavage* awal, jumlah RNA Oct4 terdeteksi secara merata, namun jumlahnya menurun pada lapisan terluar sel pada morula seiring dengan diferensiasi sel tersebut menjadi trofo-ektoderm.¹⁷

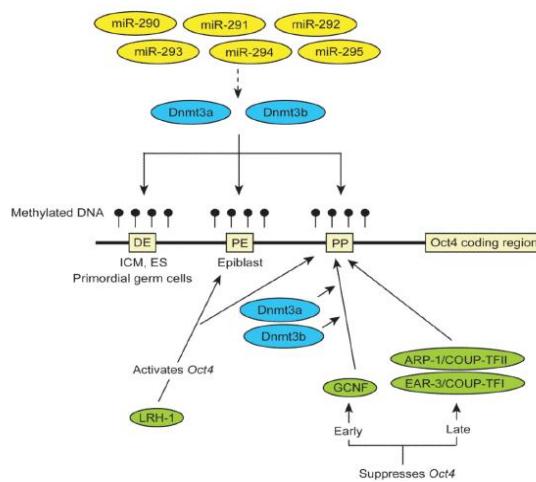
Pada tahap blastokista, lapisan trofo-ektoderm tidak mengekspresikan Oct4, namun ekspresi Oct4 dipertahankan di ICM. Saat ICM berdiferensiasi, ekspresi Oct4 dipertahankan pada epiblas, namun menurun pada hipoblas hingga tidak dapat dideteksi pada saat terjadi diferensiasi hipoblas.¹⁷ Pada saat gastrulasi, yaitu ketika terjadi diferensiasi epiblas menjadi 3 lapisan germinal, ekspresi Oct4 di sel somatik mengalami regulasi dengan adanya metilasi pada promoter dan enhancer pada gen POU5F1.^{18,19} Pada hari kesembilan gestasi, ekspresi Oct4 tidak dapat dideteksi pada sel somatik.¹¹

Sel germinal primordial terus mengekspresikan Oct4 selama proliferasi, maturasi dan migrasi ke *genital ridges*.¹⁷ Pada wanita, ekspresi Oct4 direpresi saat dimulainya miosis pada profase I (terjadi mulai minggu ke-11 sampai 12 gestasi), dan diekspresikan kembali setelah lahir seiring dengan fase perkembangan oosit.¹⁷

Konsentrasi Oct4 pada sel perlu diregulasi secara ketat untuk mempertahankan pluripotensi, serta kemampuan *self-renewal* pada sel embrionik. Regulasi ekspresi Oct4 dapat melalui berbagai mekanisme yang terjadi pada berbagai tahapan transkripsi, yaitu pada *level* kromatin, fase transkripsi, fase pasca transkripsi dan fase pasca translasi.²⁰ Regulasi dari ekspresi gen Oct4 meliputi 5 mekanisme, yaitu (1) metilasi DNA, (2) *orphan nuclear receptor*, (3) modifikasi histon, (4) synergisme dengan faktor pluripoten lainnya, dan (5) modifikasi pasca translasi.^{13,20}

Upstream lokasi inisiasi transkripsi pada gen Oct4 meliputi 3 elemen regulasi, yaitu *distal enhancer* (DE), *proximal enhancer* (PE), dan *proximal promoter* (PP). DE menyebabkan ekspresi Oct4 di ICM, sel punca embrionik, dan sel germinal primordial, sedangkan PE mempengaruhi ekspresi di sel epiblas. Peran ketiga elemen ini penting dalam proses pengikatan protein dan metilasi DNA. Ketiganya tidak termetilasi di sel punca embrionik dan termetilasi di sel somatik matur. Selama proses diferensiasi sel punca embrionik, miR-290 hingga miR-295 secara tidak langsung memfasilitasi transkripsi

dari Dnmt3a dan Dnmt3b yang merupakan DNA metiltransferase. Keduanya kemudian memetilasi DNA di 3 regio regulasi pada gen Oct4. Ketika sel somatik mengalami dediferensiasi dan menjadi pluripoten, lokus Oct4 menjadi aktif dan diikuti dengan demetilasi DNA. Beberapa penelitian melaporkan demetilasi DNA pada Oct4 bertanggung jawab atas dediferensiasi sel somatik ketika sel tersebut berfusi dengan sel punca embrionik pada penelitian *reprogramming* sel (Gambar 2).¹³

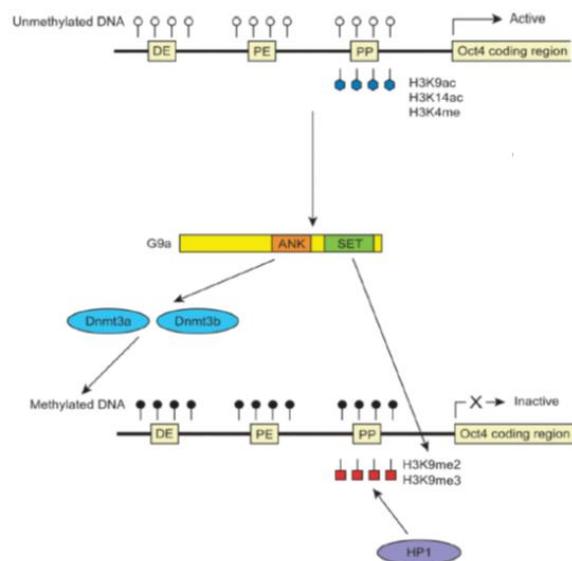


Gambar 2. Regulasi transkripsi Oct4 melalui metilasi DNA dan pengikatan *orphan nuclear receptor*.¹³

Mekanisme regulasi berikutnya melibatkan *orphan nuclear receptor*, yaitu ARP-1/COUP-TFII dan EAR-3/COUP-TFI. Keduanya berikatan dengan PP dan mengakibatkan supresi transkripsi Oct4. Pada proses embriogenesis, *germ cell nuclear factor* (GCNF) berikatan dengan elemen respons CR1 di regio promoter Oct4 dan merekrut DNA metiltransferase sehingga menyebabkan silencing gen Oct4.²¹ Ekspresi GCNF meningkat saat gastrulasi sehingga OCT4 menurun.¹⁸ *Orphan nuclear receptor* lain yang berperan adalah *liver receptor homolog* (LRH-1) yang akan berikatan dengan PE dan PP sehingga mengakibatkan aktivasi transkripsi Oct4 (Gambar 2).¹³

Mekanisme ketiga dalam regulasi gen Oct4 melibatkan modifikasi histon. Pada proses diferensiasi, modifikasi histon berupa asetilasi lisin 9 dan 14 di histon H3 (H3K9ac, H3K14ac) dihilangkan sehingga mengakibatkan gen menjadi tidak aktif. Peningkatan metilasi lisin 4 di histon H3 (H3K4me) yang akan menginaktivasi gen. Mekanisme regulasi juga melibat-

kan enzim untuk modifikasi histon, yaitu metiltransferasi G9a. G9a secara independen menginduksi metilasi DNA dan metilasi histon H3 melalui 2 domain. Cara pertama adalah melalui metilasi DNA pada gen Oct4 melalui *Ankyrin repeat* (ANK). Cara kedua adalah dengan dimetilasi dan trimetilasi lisin 9 di Histon 3 (H3K9me2 dan H3K9me3) melalui domain SET di G9a. Metilasi histon ini akan menarik protein hematokromatin (HP1) yang akan merangsang pembentukan heterokromatin dan *silencing* Oct4.¹³ (Gambar 3).



Gambar 3. Regulasi trasnripsi Oct4 melalui modifikasi histon.¹³

Mekanisme regulasi berikutnya berhubungan dengan sinergisme dengan faktor pluripoten lain, misalnya Sox2. *Distal enhancer* Oct4 memiliki elemen Oct-Sox sehingga Oct4 dan Sox2 dapat berikatan dengan elemen itu dan secara sinergis mengaktifasi ekspresi Oct4.²⁰ Oct4 juga berinteraksi dengan faktor pluripoten lain, seperti Nanog, Sall4, Klf5, ZPF143, ZPF206, Esrrb, Dax1, dan Tcfcp2l1 untuk membentuk autoregulasi dan regulasi silang untuk mempertahankan status pluripotent (Gambar 4).^{13,20}

Pada fase pasca translasi, stabilitas dan aktivitas protein Oct4 tergantung pada proses fosforilasi, sumolasi, ubiquitinasi pada protein Oct4. Fosforilasi mempengaruhi kemampuan transaktivasi pada domain *N-transactivation* pada protein Oct4. Ubiquitinisasi adalah modifikasi protein yang paling sering menurunkan stabilitas protein Oct4, sedangkan sumolasi

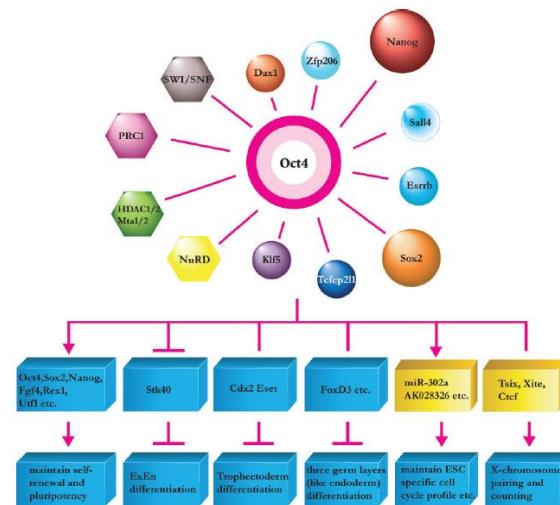
menyebabkan peningkatan stabilitas, kemampuan pengikatan DNA dan transaktivasi Oct4.²⁰

Target Transkripsi OCT4

Peran utama OCT4 adalah mengaktifasi gen yang berperan dalam pluripotensi dan self-renewal, serta secara simultan merepresi gen-gen yang menyebabkan diferensiasi. Terdapat 3.798 gen yang merupakan target dari Oct4. Target gen tersebut dapat dibagi menjadi beberapa kategori, antara lain ekspresi gen, translasi, apoptosis, dan transpor intrasel.⁹

Terdapat beberapa gen yang mengalami aktivasi dan juga represi oleh Oct4. Hal ini bergantung pada kadar Oct4. Dalam kadar yang rendah dan tinggi, Oct4 akan merepresi ekspresi Rex1, sedangkan kadar Oct4 *intermediate* akan mengaktifasi ekspresi gen tersebut. Oleh sebab itu, kadar Oct4 perlu dipertahankan pada rentang yang sempit untuk mempertahankan sifat pluripoten dan kemampuan self-renewal.²⁰

Oct4 menghambat diferensiasi sel dengan cara merepresi faktor transkripsi yang berperan dalam diferensiasi spesifik ke jenis jaringan tertentu. Sebagai contoh, Oct4 menghambat transkripsi Cdx2 yang merupakan faktor transkripsi yang berperan penting dalam diferensiasi sel menjadi trofoktoderm. Disamping gen *coding*, *noncoding* RNA juga merupakan target Oct4. AK028326 merupakan *noncoding* RNA yang diaktifkan secara langsung oleh Oct4. *Noncoding* RNA ini berfungsi sebagai koaktifator Oct4 dalam regulasi *feedback loop* (Gambar 4).²⁰



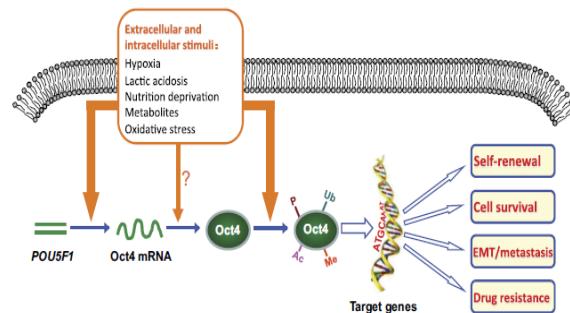
Gambar 4. Kerjasama Oct4 dengan faktor transkripsi lain untuk meregulasi berbagai gen target.²⁰

Mekanisme Kerja OCT4 pada Onkogenesis

Bersama faktor transkripsi lain seperti Sox2, Klf4, dan c-Myc, Oct4 dapat menyebakan sel somatik mengalami *reprogramming* dan menjadi *induced pluripotent stem cells* (iPSC). Bahkan Oct4 sendiri dikatakan cukup menjadi satu-satunya faktor transkripsi dalam *reprogramming* sel. Dalam satu dekade ini, iPSC telah berhasil didapatkan dari berbagai macam sel somatik.²² iPSC ini memiliki karakteristik yang sama dengan sel punca embrionik manusia dalam hal ekspresi gen, metilasi promotor dan kemampuan diferensiasi.^{3,22} Seperti halnya iPSC, sel kanker juga menunjukkan sifat yang sama seperti sel punca embrional, termasuk kemampuan perkembangan sel yang imortal, dan laju proliferasi yang tinggi. Sel kanker dan iPSC memiliki aktivitas telomerase yang tinggi dan ketidakstabilan genom. Kesamaan sifat ini menunjukkan bahwa *reprogramming* sel dan onkogenesis melalui mekanisme yang sama.³

Ekspresi Oct4 terdeteksi di berbagai macam keganasan, antara lain, kanker epitelial ovarium, tumor sel germinal, *non-small cell lung cancer* (NSCLC), hepatoma, kanker payudara, dan kanker buli.^{10,23} Pemberian Oct4 secara ektopik pada sel punca embrional meningkatkan potensi keganasan, sedangkan inaktivasi Oct4 meninduksi regresi dari komponen maligna.²⁴ Sel tumor perlu mempertahankan ekspresi Oct4 agar tetap memiliki sifat karakteristik sel punca.²³

Pada *tumor initiating cell* (TIC), Oct4 memegang peranan penting dalam hal *self-renewal*, *cell survival*, *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), dan resistensi obat (Gambar 5). Faktor transkripsi utama, seperti Oct4, Sox2, dan Nanog, mempertahankan kemampuan *self-renewal* dan pluripotensi melalui proses auto-regulasi dan regulasi silang antar faktor transkripsi tersebut. Disamping itu, Oct4 juga mempertahankan sifat *self-renewal* dan *survival* melalui jalur Oct4-Akt. Oct4 dapat berikatan secara langsung dengan regio promotor dari gen *Tcl1* dan mengaktifkan transkripsi gen tersebut. *Tcl1* kemudian mengaktifkan Akt dan meningkatkan *survival* dari sel punca embrionik.⁹ Aktivasi jalur OCT4-TCL1-AKT dan OCT4-AKT-*ABCG2* menyebabkan peningkatan proliferasi, penurunan apoptosis dan menyebabkan kemoresisten.¹⁰



Gambar 5. Mekanisme kerja Oct4 pada proses onkogenesis.⁹

Sifat klasik dari tumor ganas adalah disregulasi siklus sel yang menyebabkan proliferasi tidak terkontrol, serta hambatan diferensiasi dan apoptosis. Mekanisme yang mempengaruhi siklus sel adalah adanya keseimbangan antara aktivator dan inhibitor dalam regulasi siklus sel. Cyclin D1 yang dikode oleh gen CCND1 adalah inisiator dari siklus sel. Overekspresi abnormal dari CCND1 menyebabkan stimulasi kontinyu dari pembelahan sel sehingga proliferasi sel tidak terkontrol dan akhirnya menyebabkan pembentukan tumor. Overekspresi CCND1 bekerja pada *checkpoint* G1/S untuk mempercepat transisi dari fase G1 ke S, sehingga mengakselerasi pembelahan sel.²⁵ Adanya motif oktamer untuk OCT4 pada promoter CCND1 menunjukkan OCT4 mampu meregulasi ekspresi CCND1 dengan meningkatkan aktivitas promotor.²⁶ Cyclin D1 kemudian mengaktifkan CDK4/6, dan menginaktivasi p16, p53 dan Rb. Mekanisme ini menyebabkan terjadinya disregulasi DNA repair, hambatan jalur apoptosis dan akselerasi dari siklus sel.²⁵

Ekspresi berlebihan pada Oct4 dan Nanog dapat mengaktifkan Slug dan meningkatkan *epithelial-mesenchymal transformation* (EMT), sehingga terjadi peningkatan sifat tumorigenik, kemampuan metastasis dan penurunan rata-rata tingkat kesintasan. Oct4 dapat meningkatkan invasi dan adhesi dari sel kanker, yang ditandai dengan peningkatan penanda mesenkimal, seperti vimentin dan N-cadherin, serta penurunan penanda epithelial, seperti sitokeratin. Oct4 menginduksi EMT dengan meningkatkan degradasi kompleks β -catenin/E-cadherin.⁹ Oleh sebab itu, ekspresi Oct4 berhubungan dengan *grade* tumor dan progresi penyakit. Selain itu, peningkatan ekspresi Oct4 juga berhubungan dengan metastasis dan tingkat kesintasan yang lebih rendah.³

Klasifikasi Tumor Sel Germinal Ovarium

Pembagian tumor sel germinal secara histopatologik terdiri atas disgerminoma, *yolk sac tumor*, karsinoma embrional, koriokarsinoma non-gestasional, teratoma matur, teratoma imatur dan *mixed germ cell tumor*.²

Tumor sel germinal berasal dari sel germinal primordial yang dapat berdiferensiasi sepanjang garis embrionik dan ekstraembrionik.¹ Pada proses embryogenesis awal, ovum yang terfertilisasi membelah diri menjadi 2, 4, 8 dan 16 sel membentuk morula. Tahap selanjutnya adalah pembentukan blastokista yang diawali dengan proses diferensiasi sel-sel terluar morula menjadi lapisan trofektoderm yang akhirnya akan menjadi plasenta, sedangkan sel-sel bagian dalam menjadi *inner cell mass* (ICM) yang pluripoten. ICM dibagi menjadi 2 kelompok sel, yaitu epiblas dan hipoblas. Hipoblas akan berdiferensiasi menjadi struktur endodermal ekstraembrionik, yaitu *yolk sac*. Epiblas akan berdiferensiasi menjadi 3 lapisan germinal.²⁷

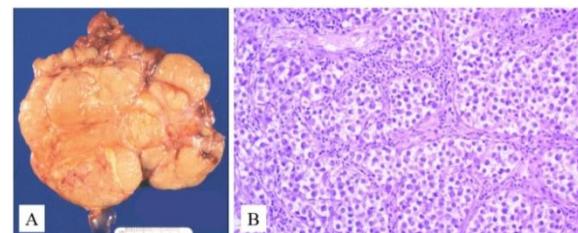
Disgerminoma terdiri atas sel germinal neoplastik yang mirip dengan sel germinal primordial dan dapat membentuk struktur embrionik awal. Kelompok tumor sel germinal juga dapat membentuk struktur yang mirip dengan plasenta atau struktur embrionik awal. Karsinoma embrional memiliki struktur mirip dengan *embryonic disc* (epiblas dan hipoblas). Tumor *yolk sac* secara mikroskopis mirip dengan struktur ekstraembrional endodermal pada usia kehamilan 4-7 minggu. Koriokarsinoma non-gestasional memiliki komponen seperti plasenta dengan sel sitotrofoblas dan sinsitiotrofoblas. Teratoma matur memiliki struktur jaringan dewasa dari 2 atau lebih lapisan germinal. Monodermal teratoma hanya terdiri atas 1 lapisan germinal. Imatur teratoma memiliki struktur jaringan embrional seperti pada embrio usia 2-8 minggu.^{1,4}

Disgerminoma

Disgerminoma memiliki angka kejadian 1-2% dari seluruh keganasan ovarium. Sebagian besar kasus terjadi pada usia dekade ke-2 dan ke-3.²⁸ Tumor ini identik dengan seminoma pada testis. Penelitian menunjukkan bahwa disgerminoma memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi tumor germinal lain, seperti *yolk sac tumor*. Disgerminoma dapat timbul bersamaan dengan keganasan sel germinal lainnya membentuk *mixed germ cell tumor*.^{1,4,11}

Disgerminoma umumnya berukuran >10 cm, solid, berwarna putih pucat pada pembelahan. Dapat ditemukan fokus perdarahan dan nekrosis pada tumor (Gambar 6). Gambaran histopatologik menunjukkan sarang-sarang sel poligonal dengan sitoplasma jernih pucat, berbatas tegas. Sel tumor memiliki nukleus uniform dengan kromatin vesicular dan nukleolus prominent. Sel tumor tumbuh dalam lembaran atau sarang-sarang yang dibatasi oleh sekat jaringan ikat yang diinfiltrasi oleh limfosit, terutama limfosit T, serta epiteloid histiosit yang dapat membentuk granuloma. Jumlah mitosis bervariasi (Gambar 6). Sebanyak 3% kasus menunjukkan gambaran *syncytiotrophoblastic giant cells* tanpa gambaran sitotrofoblas.^{2,28}

Mayoritas pasien mengalami peningkatan laktat dehidrogenasi (LDH), placental-like alkaline phosphatase (PLAP), sedangkan peningkatan hCG terjadi pada kasus dengan gambaran *syncytiotrophoblastic giant cells*. Analisis kesintasan untuk terapi optimal mencapai 90%.^{1,2,4,29}



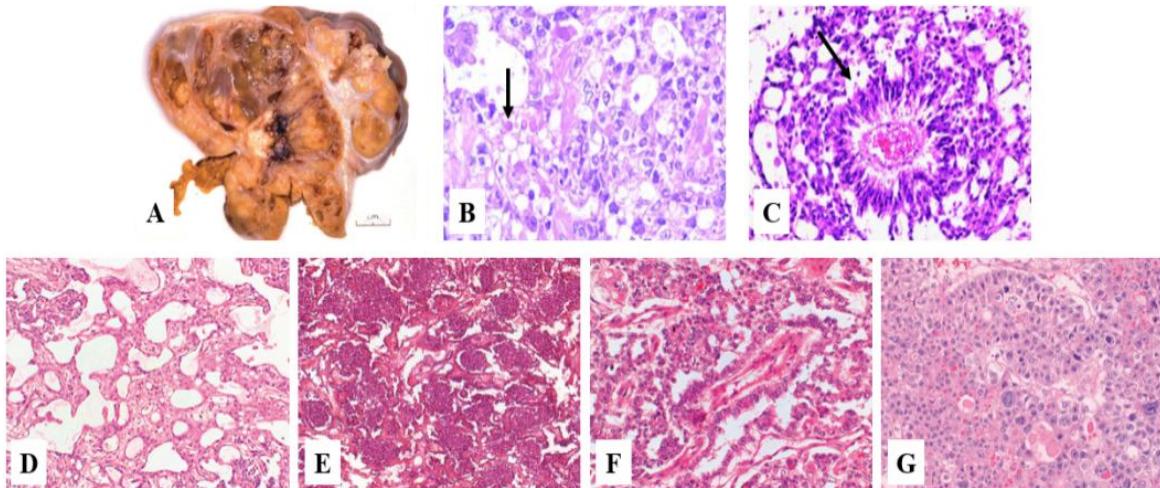
Gambar 6. Disgerminoma. A. Maskroskopik. B. Mikroskopik dengan pewarnaan HE.^{2,28}

Tumor *Yolk Sac*

Tumor *yolk sac* merupakan tumor ganas tersering kedua dalam kelompok tumor sel germinal meskipun insidennya hanya setengah dari disgerminoma. Secara morfologik, tumor ini bersifat heterogen. Tumor *yolk sac* berukuran besar, dengan diameter rata-rata 15 cm, lunak, dan berkapsul. Pada pembelahan, tumor berwarna kuning keabu-abuan dan dapat ditemukan area nekrosis, perdarahan dan degenerasi kistik (Gambar 7).² Gambaran histopatologik dapat menunjukkan berbagai macam pola. Pola tersering adalah pola retikuler yang dibentuk oleh stroma mixoid kendor membentuk *meshwork*. Pola lain adalah *pseudopapillary* atau *festoon pattern*, papiler, solid, *cribriform* tubular, glandular, hepatoid.^{2,28} Karakteristik histologi tumor ini adalah adanya hialin globul dan material amorf di basal membran, serta *Schiller-Duval body* (Gambar 7).²

Alfa feto protein (AFP) adalah marker penting pada komponen epithelial di tumor *yolk sac*. Tumor ini biasanya murni namun dapat sebagai bagian dari *mixed germ cell tumor*

bersama dengan disgerminoma. Dengan kombinasi kemoterapi, tingkat kesintasan tumor ini mencapai 80%.^{4,29,30}



Gambar 7. Tumor yolk sac dengan pewarnaan HE. A. Makroskopis. B. Hialin globul (tanda panah). C. Schiller-Duval body (tanda panah). D. Pola retikuler. E. Solid F. Festoon pattern. G. Hepatoid.^{2,28}

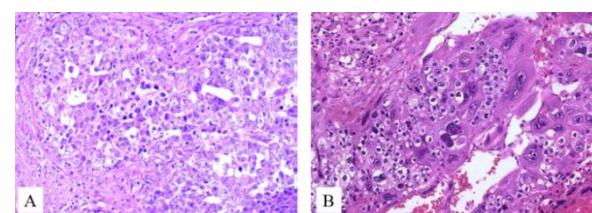
Karsinoma Embrional

Karsinoma embrional merupakan tumor solid berukuran besar dengan diameter rata-rata 15 cm. Tumor berwarna pucat keabuan dan biasanya ditemukan area nekrosis dan perdarahan pada pembelahan (Gambar 8).² Karsinoma embrional adalah tumor ganas yang terdiri atas kelompok-kelompok sel embrional primitif dan dapat membentuk pola-pola tertentu, seperti glandular, atau papiler. Karsinoma ini tersusun dari sel primitif besar poligonal dengan nukleus vesikuler, kromatin kasar dan nukleolus prominent. Banyak ditemukan mitosis dan *apoptotic bodies* pada tumor (Gambar 8). Pemeriksaan darah dapat menunjukkan peningkatan serum hCG. Tumor bersifat agresif namun berespon baik terhadap kemoterapi.^{2,28,30}

Koriokarsinoma Non-gestational

Koriokarsinoma non-gestational berasal dari diferensiasi sel germinal ganas di ekstrakembrioik seperti halnya tumor *yolk sac*. Tumor ini biasanya berukuran besar, unilateral dan solid dengan banyak perdarahan dan nekrosis. Tumor ini secara morfologik identik dengan koriokarsinoma gestasional. Tumor ini memiliki komponen menyerupai plasenta, termasuk sitotrofoblas yang dilapisi oleh sincitiotrofoblas dibagian luarnya (Gambar 8). Gambaran histologik menunjukkan pola pleksiform, kadang

dengan fokus perdarahan. Mayoritas koriokarsinoma muncul bersamaan dengan tumor sel germinal lainnya.²



Gambar 8. A. Karsinoma embrional. B. Koriokarsinoma non-gestasional dengan pewarnaan HE.^{2,28}

Teratoma

Teratoma dibagi menjadi dua kelompok, yaitu teratoma matur, dan imatur. Monodermal teratoma dan teratoma dengan transformasi keganasan dikelompokkan dalam kategori yang berbeda menurut klasifikasi WHO tahun 2014.³¹ Jenis teratoma yang memiliki insiden tertinggi adalah kista dermoid, yaitu teratoma kistik yang mayoritas terdiri atas komponen ectoderm.³¹ Teratoma matur terdiri atas struktur jaringan dewasa dari dua atau lebih lapisan germinal. Komponen ektodermal biasanya ditemukan paling banyak pada teratoma matur (99,3%), diikuti oleh komponen mesodermal (73,3%) dan endodermal (31,9%).³² Mayoritas tumor berbentuk kistik, unilokular dan berukuran 5-10 cm.

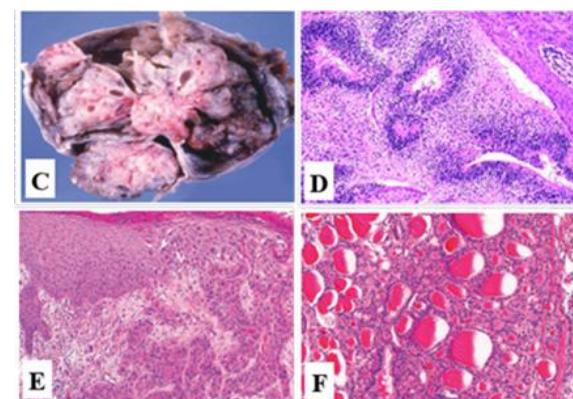
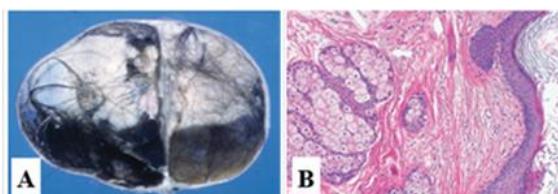
Pada pembelahan tampak kista yang berisi material sebacea, rambut dan gigi (Gambar 9).

Teratoma imatur memiliki komponen embrional seperti pada embrio berusia 2-8 minggu.⁴ Teratoma imatur berukuran besar, biasanya solid, unilateral, berwarna abu-abu pucat, serta dapat disertai perdarahan dan nerkosis (Gambar 9).² Komponen neuroepitelial imatur adalah faktor prognostik penting. Keberadaan komponen jaringan saraf imatur yang membentuk struktur *rosette* menunjukkan prognosis yang buruk. Teratoma imatur dibagi menjadi tiga *grade* berdasarkan jumlah neuroepitelium imatur, yaitu:

- *Grade 1*: tumor dengan fokus neuroepitel imatur yang jarang (kurang dari 1 lapang pandang kecil tiap slide pada pembesaran 40x).
- *Grade 2*: tumor dengan neuroepitelial imatur pada 1 sampai 3 lapang pandang kecil tiap slide pada pembesaran 40x.
- *Grade 3*: tumor dengan neuroepitelial imatur pada lebih dari 3 lapang pandang kecil tiap slide pada pembesaran 40x.²

Penentuan grading pada teratoma imatur sangat penting dalam menentukan tatalaksana terapi dan prognosis. Teratoma *grade 1* tidak memerlukan kemoterapi paska operasi, sedangkan teratoma imatur *grade 2* dan *3* memerlukan kombinasi kemoterapi paska operasi.^{2,15,33}

Monodermal teratoma merupakan teratoma yang terdiri atas 1 jenis jaringan dewasa. Teratoma monodermal tersering adalah struma ovarii dan tumor carcinoid. Teratoma dengan transformasi keganasan timbul pada 1,5% dari teratoma kistik matur. Komplikasi ini biasanya terjadi pada wanita usia pasca menopause. Transformasi keganasan tersering timbul dari epitel skuamosa dalam kista dermoid dengan angka kejadian 80% dari kasus transformasi keganasan. Gambaran histopatologiknya ber variasi dari karsinoma sel skuamosa berdiferensiasi baik sampai diferensiasi buruk.²



Gambar 9. A dan B. Teratoma matur. C dan D. Teratoma imatur. E. Karsinoma sel skuamosa yang timbul dari kistik teratoma matur. F. Struma ovarii pada pewarnaan HE.^{2,28}

Peran OCT4 pada Onkogenesis Tumor Sel Germinal Ovarium

Transformasi keganasan sel germinal primordial belum diketahui secara pasti. Beberapa teori mengemukakan bahwa penundaan pada diferensiasi sel germinal awal adalah faktor penting dalam patogenesis transformasi neoplastik. Gangguan diferensiasi ini disebabkan karena sel germinal primordial mempertahankan pluripotensi sehingga tetap berada pada kondisi tidak berdiferensiasi seperti sel punca embrionik. Salah satu faktor pluripotensi yang berperan penting dalam proses ini adalah OCT4 yang kadar ekspresinya dipertahankan secara tepat.³⁴

Terdapat perbedaan ekspresi OCT4 pada wanita dan pria saat gametogenesis. Pada wanita, penurunan OCT4 dimulai sejak awal saat oosit memasuki miosis I, sedangkan pada pria penurunan berlangsung gradual dalam periode waktu yang lebih lama hingga kurang lebih usia kehamilan 26 minggu. Ekspresi yang berbeda ini mungkin menjelaskan mengapa insiden tumor sel germinal lebih tinggi pada pria dibanding wanita.³⁴

Disgenesis gonad merupakan faktor risiko timbulnya tumor sel germinal. Pasien dengan sindroma Swyer (46XY) memiliki risiko tinggi (30%) untuk mendapatkan tumor sel germinal.⁴ Terjadi keterlambatan diferensiasi gonosit pada kasus disgenesis gonad, dimana OCT4 masih dapat ditemukan pada anak usia 9 dan 14 bulan. Namun mekanisme yang mengatur regulasi OCT4 di gonosit dan faktor yang mengganggu regulasi tersebut belum dapat diketahui.³⁴

Mayoritas tumor sel germinal memiliki abnormalitas kromosom yang serupa, yaitu pada lengan pendek kromosom 12. Abnormalitas kromosom 12 dideteksi pada 81% kasus dysgerminoma. Abnormalitas tersebut berupa isokromosom 12p (76%) dan sisanya adalah *overpresentation* dari kromosom 12p. Abnormalitas ini menyebabkan amplifikasi gen-gen yang terletak pada kromosom tersebut, yaitu Gdf3, Nanog, Stella. Hal ini menunjukkan bahwa

ekspresi berlebih dari gen-gen yang berperan pada pluripoten ini bersifat onkogenik.³⁵ Nanog terletak pada kromosom 12p13 dimana region ini sering mengalami duplikasi pada tumor yang berasal dari sel germinal.³⁶ Nanog meningkatkan transkripsi Oct4, serta secara sinergis bekerja bersama dengan Oct4 dan faktor transkripsi lainnya untuk mempertahankan sifat pluripoten.²⁰

Ekspresi OCT4 Pada Tumor Sel Germinal Ovarium

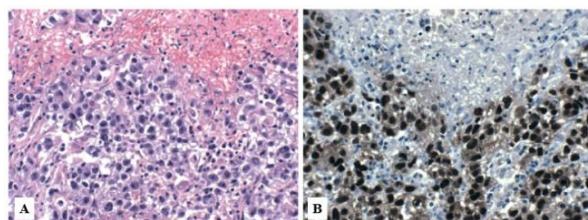
Tabel 1. Ekspresi OCT4 dengan pulasan imunohistokimia.

Publikasi	Ekspresi Oct4 positif (per Total Sampel)					Catatan
	DG	EC	YS	T	CC	
Abiko et al (2010)				8/18 Inti		• Positif pada teratoma imatur grade 2 dan 3
Cheng et al (2004)	32/32 Inti, kuat, difus		0/4	0/14	3/3 (DG) Inti, kuat, difus	• Positif pada komponen germinal dari gonadoblastoma
Trinh et al (2012)	23/25 Inti		0/29	0/31		• Seluruh teratoma adalah matur
Rijlaarsdam et al (2011)	4/4 Inti		0/1	0/5		• Seluruh teratoma adalah imatur grade 1

Keterangan: DG: disgerminoma; EC: karsinoma embrional; YS: Yolk sac tumor; T: Teratoma. CC: koriokarsinoma.

Disgerminoma

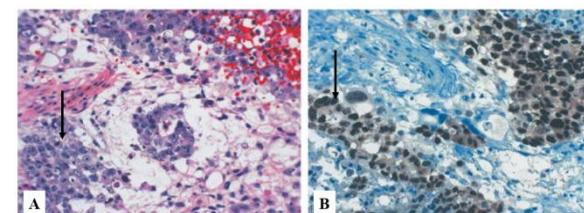
Pulasan OCT4 bersifat sensitif dan spesifik untuk diagnosis disgerminoma ovarium. Sel tumor menunjukkan pulasan OCT4 pada inti sel secara difus dengan sedikit atau tanpa pulasan *background* (Gambar 10). Pulasan OCT4 juga dapat mendeteksi fokus metastasis kecil di luar ovarium dengan gambaran pulasan OCT4 yang kuat dan difus pada inti sel.¹¹



Gambar 10. Pulasan Oct4 pada disgerminoma (A dan B).²³

Karsinoma Embrional

OCT4 diekspresikan sangat kuat di karsinoma embrional di inti sel. Biomarker tambahan, seperti CD30, dan c-kit dapat membantu membedakan karsinoma embrional dari disgerminoma. CD30 juga bermanfaat membantu membedakan karsinoma embrional dan teratoma imatur.^{11,15}



Gambar 11. A. *Mixed-germ cell tumor* yang terdiri atas komponen karsinoma embrional (tanda panah) dan tumor *yolk sac*. B. Ekspresi OCT4 positif pada komponen karsinoma embrional (tanda panah) dan negatif pada tumor *yolk sac*.³⁷

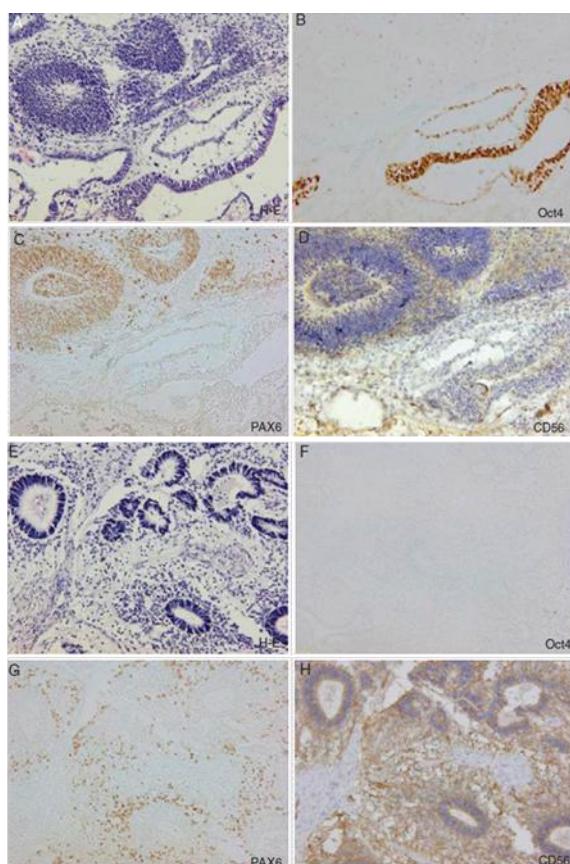
Teratoma

Pada teratoma imatur, ekspresi OCT4 secara signifikan berhubungan dengan *grade* tumor. Pulasan OCT4 positif pada neuroepitelium imatur and pulasan negatif tampak pada komponen saraf yang matur dan pada jaringan non-saraf, namun hanya sebagian neuroepitel imatur yang menunjukkan hasil positif. Baik neuroepitel imatur dengan pulasan OCT4 positif atau negatif, menunjukkan gambaran tubular, *rosette* atau kelenjar, sehingga sulit untuk dibedakan secara morfologik oleh pulasan HE. Tidak ada teratoma *grade 1* yang memberikan hasil positif, meskipun memiliki gambaran neuroepitel imatur. Ekspresi OCT4 hanya positif pada *grade 2* dan *3* teratoma (Gambar 12). Dapat disimpulkan

bahwa, komponen neu-roepitelial imatur *grade 1* dan *grade 3* teratoma berbeda secara kuantitas dan kualitas.¹⁵

Hasil penelitian Abiko *et al* menyimpulkan bahwa komponen saraf yang mengekspresikan OCT4 menunjukkan status jaringan yang paling imatur. Dengan kombinasi pulasan OCT4, PAX6 dan CD56¹, Abiko *et al* membagi jaringan saraf pada imatur teratoma menjadi 3 kategori:

- OCT4 positif/PAX6 negatif/CD56 negatif: kemungkinan neuroepitelial paling imatur.
- OCT4 negatif/PAX6 positif/CD56 positif: kemungkinan neuroepitelial dengan maturitas sedang.
- OCT4 negatif/PAX6 negatif/CD56 positif: kemungkinan neuroepitelial paling matur.¹⁵



Gambar 12. Ekspresi OCT4, PAX6 dan CD56 pada teratoma imatur. A-D. *Grade 3*. E-F. *Grade 1*.¹⁵

RINGKASAN

Tumor sel germinal ovarium adalah kelompok neoplasia heterogen yang sering kali memiliki

¹Catatan: PAX6 adalah faktor transkripsi yang berperan dalam neurogenesis. CD56 adalah marker umum untuk sel saraf.

kemiripan pola morfologi. Tumor ini berasal dari sel germinal primordial yang dapat berdiferensiasi sepanjang garis embrionik dan ekstra-embryonal sehingga dapat membentuk struktur embrionik awal, plasenta, yolk sac, ataupun tiga lapisan germinal.

OCT4 (OCT3/4 atau POU5F1) adalah faktor transkripsi dari Pit-Oct-Unc (POU) *family* yang ekspresinya harus dipertahankan dengan tepat agar dapat dapat mempertahankan pluripotensi dan menghambat diferensiasi pada sel germinal primordial dan sel punca embrionik. Gangguan regulasi OCT4 pada sel germinal primordial menyebabkan sel mempertahankan pluripotensi sehingga tetap berada pada kondisi tidak berdiferensiasi seperti sel punca embrionik. Proses inilah yang menjadi dasar transformasi neoplastik menjadi tumor sel germinal yang memiliki berbagai tingkat diferensiasi seperti perkembangan embrio normal.

Insiden tumor sel germinal terjadi pada wanita usia reproduktif, serta prognosis yang baik dengan terapi yang adekuat menyebabkan pentingnya penegakan diagnosis yang tepat untuk dapat mempertahankan fertilitas. Ekspresi OCT4 yang positif pada disgerminoma, karsinoma embrional dan teratoma imatur dapat digunakan untuk penegakan diagnosis tumor tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Strayer DS. Ovary. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine. 7th edition: Wolters Kluwer; 2014. p.1031-48.
2. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. Germ cell tumours. WHO Classification of Tumours. 4th edition. Lyon: IARC; 2014. p. 57-62.
3. Samardzija C, Quinn M, Findlay JK, Ahmed N. Attributes of Oct4 in stem cell biology: perspectives on cancer stem cells of the ovary. J Ovarian Res. 2012;5(1):37.
4. Schwartz PE. Germ cell tumors of the ovary. Expert Rev Obstet Gynecol. 2011;6(2):163-78.
5. Nogales FF, Dulcey I, Preda O. Germ cell tumors of the ovary: an update. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(3):351-62.
6. Cheng L, Sung M, Cossu-Rocca P, Jones T, MacLennan G, Jong JD, *et al*. OCT4: biological functions and clinical applications as a marker of germ cell neoplasia. J Pathol. 2007;211(1):1-9.
7. Rijlaarsdam MA, van Herk HA, Gillis AJ, Stoop H, Jenster G, Martens J, *et al*.

- Specific detection of OCT3/4 isoform A/B/B1 expression in solid (germ cell) tumours and cell lines: confirmation of OCT3/4 specificity for germ cell tumours. *Br J Cancer*. 2011;105(6):854-63.
8. Bhartiya D, Singh J. FSH-FSHR3-stem cells in ovary surface epithelium: basis for adult ovarian biology, failure, aging, and cancer. *Reproduction*. 2015;149(1):35-48.
 9. Wang YJ, Herlyn M. The emerging roles of Oct4 in tumor-initiating cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015;309(11):C709-18.
 10. Zhang Z, Zhu Y, Lai Y, Wu X, Feng Z, Yu Y, et al. Follicle-stimulating hormone inhibits apoptosis in ovarian cancer cells by regulating the OCT4 stem cell signaling pathway. *Int J Oncol*. 2013;43(4):1194-204.
 11. Cheng L, Thomas A, Roth LM, Zheng W, Michael H, Karim FW. OCT4: a novel biomarker for dysgerminoma of the ovary. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(10):1341-6.
 12. Wu G, Scholer HR. Role of Oct4 in the early embryo development. *Cell Regen*. 2014; 3(1):7-16.
 13. Kellner S, Kikyo N. Transcriptional regulation of the Oct4 gene, a master gene for pluripotency. *Histol Histopathol*. 2010; 25(3): 405-12.
 14. Tai MH, Chang CC, Kiupel M, Webster JD, Olson LK, Trosko JE. Oct4 expression in adult human stem cells: evidence in support of the stem cell theory of carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2005;26(2):495-502.
 15. Abiko K, Mandai M, Hamanishi J, Matsumura N, Baba T, Horiuchi A, et al. Oct4 expression in immature teratoma of the ovary: relevance to histologic grade and degree of differentiation. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(12):1842-8.
 16. Anderson RA, Fulton N, Cowan G, Coutts S, Saunders PT. Conserved and divergent patterns of expression of DAZL, VASA and OCT4 in the germ cells of the human fetal ovary and testis. *BMC Dev Biol*. 2007;7:136-45.
 17. Kehler J, Tolkunova E, Koschorz B, Pesce M, Gentile L, Boiani M, et al. Oct4 is required for primordial germ cell survival. *EMBO Rep*. 2004;5(11):1078-83.
 18. Wang H, Wang X, Xu X, Kyba M, Cooney AJ. Germ Cell Nuclear Factor (GCNF) Represses Oct4 Expression and Globally Modulates Gene Expression in Human Embryonic Stem (hES) Cells. *J Biol Chem*. 2016;1:1-16.
 19. Wang XQ, Ongkeko WM, Chen L, Yang ZF, Lu P, Chen KK, et al. Octamer 4 (Oct4) mediates chemotherapeutic drug resistance in liver cancer cells through a potential Oct4-AKT-ATP-binding cassette G2 pathway. *Hepatology*. 2010;52(2):528-39.
 20. Shi G, Jin Y. Role of Oct4 in maintaining and regaining stem cell pluripotency. *Stem Cell Res Ther*. 2010;1(5):39-47.
 21. Kang J, Shakya A, Tantin D. Stem cells, stress, metabolism and cancer: a drama in two Octs. *Trends Biochem Sci*. 2009 Oct;34(10):491-9.
 22. Sterneckert J, Hoing S, Scholer HR. Concise review: Oct4 and more: the reprogramming expressway. *Stem Cells*. 2012;30(1):15-21.
 23. Cheng L, Sung MT, Cossu-Rocca P, Jones TD, MacLennan GT, De Jong J, et al. OCT4: biological functions and clinical applications as a marker of germ cell neoplasia. *J Pathol*. 2007;211(1):1-9.
 24. Gidekel S, Pizov G, Bergman Y, Pikarsky E. Oct-3/4 is a dose-dependent oncogenic fate determinant. *Cancer cell*. 2003;4(5):361-70.
 25. Li Z, Li X, Li C, Su Y, Fang W, Zhong C, et al. Transcription factor OCT4 promotes cell cycle progression by regulating CCND1 expression in esophageal carcinoma. *Cancer Lett*. 2014;354(1):77-86.
 26. Cao L, Li C, Shen S, Yan Y, Ji W, Wang J, et al. OCT4 increases BIRC5 and CCND1 expression and promotes cancer progression in hepatocellular carcinoma. *BMC cancer*. 2013;13:82-94.
 27. Choenwolf G, Bleyl S, Brauer P, Francis-West P. Phases of human embryology. Larsen's human embryology. Elsevier Health Sciences; 2015. p. 5-9.
 28. Robboy S. Ovarian germ cell tumors. In: Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russell P, Anderson MC, editor. Robboy's pathology of the female reproductive tract. 2nd edition: Elsevier Health Sciences; 2009. p. 729-78.
 29. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Ovaries. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th edition: Elsevier Health Sciences; 2015. p. 1022-34.
 30. Oliva E, Young RH. Germ cell tumours of the ovary: selected topics. *Diagn Histopathol*. 2014;20(9):364-75.

31. Valentini AL, Gui B, Micco M, Mingote MC, De Gaetano AM, Ninivaggi V, *et al.* Benign and suspicious ovarian masses-MR imaging criteria for characterization: Pictorial review. *J Oncol.* 2012.
32. Takayama Y, Matsumura N, Nobusawa S, Ikota H, Minegishi T, Yokoo H. Immuno-phenotypic features of immaturity of neural elements in ovarian teratoma. *Virchows Arch.* 2016;468(3):337-43.
33. Morgan RJ, Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Behbakht K, Chen L-m, *et al.* NCCN clinical practice guidelines in oncology: Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. *JNCCN*;2015.
34. Rajpert-De Meyts E, Hanstein R, Jorgensen N, Graem N, Vogt PH, Skakkebaek NE. Developmental expression of POU5F1 (OCT-3/4) in normal and dysgenetic human gonads. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1338-44.
35. Hochedlinger K, Yamada Y, Beard C, Jaenisch R. Ectopic expression of Oct-4 blocks progenitor-cell differentiation and causes dysplasia in epithelial tissues. *Cell.* 2005;121(3):465-77.
36. Hart AH, Hartley L, Parker K, Ibrahim M, Looijenga LH, Pauchnik M, *et al.* The pluripotency homeobox gene NANOG is expressed in human germ cell tumors. *Cancer.* 2005;104(10):2092-8.
37. Jones TD, Ulbright TM, Eble JN, Baldridge LA, Cheng L. OCT4 staining in testicular tumors: a sensitive and specific marker for seminoma and embryonal carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2004 Jul;28(7):935-40.