

Eksresi H19 dan *Insulin-Like Growth Factor 2* (IGF2) pada Tumor Epitel Permukaan Ovarium Tipe Serosum dan Musinosum

Rita Juliana Pohan, Nadjib D. Lubis, Delyuzar

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara
Medan

ABSTRAK

Latar belakang

Tumor-tumor epitel permukaan ovarium merupakan neoplasma ovarium yang paling sering. Kanker ovarium mempunyai prognosis buruk karena gejalanya tidak spesifik dan kebanyakan dijumpai sudah stadium lanjut. *Genomic imprinting* adalah proses epigenetik yang menyebabkan ekspresi alel yang berbeda dari gen parental dalam sel-sel somatik. Adanya *loss of imprinting* gen IGF2 dan H19 diperkirakan terlibat dalam terjadinya kanker ovarium. Tujuan penelitian ini adalah menjelaskan adanya perbedaan ekspresi H19 dan IGF2 pada tumor jinak dan ganas yang berasal dari epitel permukaan ovarium, tipe serosum dan musinosum, mendeteksi kekambuhan dini dan terapi target.

Metode

Penelitian ini bersifat deskriptif analitik dengan rancangan *cross sectional*. Sampel penelitian sebanyak 80 blok parafin jaringan ovarium dari operasi ooforektomi yang telah didiagnosis tumor jinak dan ganas ovarium, tipe serosum dan musinosum dengan pewarnaan hematoxilin eosin. Sampel akan dievaluasi intensitas dan kuantitas ekspresi immunohistokimia H19 dan *insulin-like growth factor 2* (IGF2), kemudian diamati dan dianalisa dengan uji *Fisher's exact*.

Hasil

H19 tereksresi kuat (81,82%) pada tumor serosum jinak, sedang pada tumor serosum ganas sebagian besar tereksresi lemah (88,89%), nilai $p = 0,005$. Pada tumor musinosum jinak, H19 tereksresi kuat (77,78%) dan pada yang ganas tereksresi lemah (72,73%), dengan nilai $p = 0,070$. IGF2 tereksresi kuat (90,91%) pada sebagian besar tumor serosum ganas, sedang pada tumor serosum jinak semuanya (100%) tereksresi lemah, dengan nilai $p = 0,001$. Pada tumor musinosum, IGF2 tereksresi kuat pada yang ganas (62,50%), pada yang jinak (37,50%) juga tereksresi kuat, nilai $p = 0,087$.

Kesimpulan

Ekspresi H19 dan IGF2 dapat menyokong kepastian diagnosis histologik tumor serosum jinak dan ganas. Ekspresi kuat H19 menunjukkan prognosis baik, ekspresi kuat IGF2 menunjukkan prognosis buruk pada tumor serosum.

Kata kunci : H19, *insulin-like growth factor-2* (IGF2), tumor musinosum, tumor serosum.

ABSTRACT

Background

Ovarian Surface Epithelial Tumors is the most common neoplasms of the ovary. Ovarian cancer has unfavourable prognosis due to non specific symptoms and lack of diagnostic test that allow early detection. *Genomic imprinting* is epigenetics process that cause the express of allele that is different from parents gene in somatics cells. *Loss of imprinting* of the *IGF2* and *H19* genes were involved in ovarian cancer development. The aim of the research is to differentiate expression of H19 and IGF2 in benign and malignant ovarian surface epithelial tumors, serous and mucinous type, to detect the recurrence of tumors and to support possible targetting therapy.

Methods

This research is analytic descriptive with cross sectional design. Samples of 80 cases of benign and malignant surface ovarian tumors were collected. of paraffine blocks ovarian tissue after oophorectomy already being diagnosed as a, serous and mucinous type with haematoxilin eosin staining. Sample will be evaluated its intensity and quantities immunohistochemistry expression of H19 and *Insulin-Like Growth Factor 2* (IGF2), then to be observed and analyzed with Fisher's exact test.

Results

H19 gene is highly expressed in benign serous tumor (81.82%), and only low expreion in malignant serous tumor (88.89%) with value 0.005. H19 gene is highly expressed in benign musinous (77.78%), and low expressed (72.73%) in malignant musinous and $p=0.070$. IGF2 gene is highly expressed in malignant serous tumor (90.91%), and in most benign serous tumors is low expressed (100%) with the p value of 0.001. IGF2 is highly expressed in malignant mucinous tumors (62.50%) as well as in benign serous tumors (37.50%), while the most of benign mucinous tumors (100%) reveals low expression ($p = 0.087$).

Conclusion

The expresion of H19 and IGF2 gene can be used as other parameters to help the assess more accurate differentiation between benign and malignant serous tumor. The high level of the H19 gene expression is suggested as a predictor of well prognosis, and high level of expression of the IGF2 gene is suggested as a predictor of poor prognosis in serous tumor.

Key words: H19, insulin-like growth factor-2 (IGF2), mucinous tumor, serous tumor.

PENDAHULUAN

Kanker ovarium merupakan suatu kelompok tumor yang heterogen, namun tipe yang paling sering adalah *surface epithelial tumors*, yang diklasifikasikan kedalam *serous*, *mucinous*, *endometrioid*, *clear cell*, dan Brenner (*transitional*) tumor yang berhubungan dengan jenis epitel berbeda pada organ saluran reproduksi wanita.¹⁻⁷ *Surface epithelial tumors* jumlahnya hampir 2/3 dari seluruh tumor ovarium, dan sekitar 90% dari seluruh kanker ovarium.^{3,8,9} Adenokarsinoma serosum adalah keganasan epitel ovarium primer yang paling sering kemudian diikuti oleh karsinoma musinosum. Setiap tumor mempunyai dasar patogenesis dan perilaku yang berbeda. Walaupun baru-baru ini penanganan karsinoma ovarium kebanyakan tergantung pada faktor seperti grade dan stadium, namun tipe tumor juga penting oleh karena beberapa tumor seperti musinosum dan *clear cell carcinoma* menunjukkan respon yang jelek terhadap *platinum based chemotherapy*, dan faktanya tipe tumor lebih dapat dipercaya sebagai prediktor respon terhadap kemoterapi dibanding *grade* tumor.^{10,11}

Kanker ovarium menempati urutan kelima dari kanker pada wanita dan dijumpai sekitar 30%.^{1,5,12} Di Amerika Serikat, sekitar 23.000 kasus baru terjadi dan menyebabkan sekitar 14.000 kematian setiap tahun, dan merupakan keganasan ginekologi yang paling mematikan.^{1,2,6-8,11,12} Di Indonesia, kanker ovarium menduduki urutan keenam terbanyak dari keganasan pada wanita. Pada penelitian di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta (1989-1995) didapatkan kanker ovarium jenis epitel 55,98% dan kanker ovarium non-epitel 44,02%. Menurut penelitian yang dilakukan Dahliani W dari Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara di kota Medan (2010-2011) dijumpai 172 kasus, dan yang terbanyak adalah jenis epitel.¹³ Mayoritas kasus karsinoma ovarium sudah menyebar keluar ovarium pada saat dijumpai oleh karena sulitnya mendiagnosa stadium dini.^{1,4-6,9}

Usia rata-rata pasien dengan kanker ovarium adalah 60 tahun, dan risiko rata-rata untuk berkembang menjadi kanker epitel ovarium adalah sekitar 1 dari 70 populasi, dengan angka ketahanan hidup lima tahun secara keseluruhan tidak lebih dari 35%.¹² Kenyataan saat ini tidak ada skrining yang efektif untuk mendeteksi kanker ovarium. Lagipula, tidak ada

tanda klinis yang khas. Umumnya gejala meliputi perasaan tidak enak di abdomen, perasaan penuh, kembung, mual, dan selalu mau buang air kecil bahkan pada beberapa kasus, tidak dijumpai gejala hingga tumor sudah tadium lanjut sehingga kanker ovarium sering diberi julukan *silent killer*.⁸ Patogenesis karsinoma ovarium, secara garis besar tidak diketahui karena kurangnya bentuk progresi dari tumor dan kurangnya hubungan morfologi dan studi genetik molekular.²

Mekanisme epigenetik adalah mekanisme yang penting untuk mengatur ekspresi gen dan diferensiasi semasa awal kehidupan.¹⁴ Dalam uterus, pajanan dengan bahan kimia, makanan, atau faktor sosial dapat mengubah status *methylation* pada *CpG-rich region* dari regio promoter gen, yang menyebabkan modifikasi permanen dari bentuk ekspresi gen, perubahan dalam proses ini dapat menyebabkan risiko penyakit kronis dan kanker. Satu mekanisme epigenetik yang paling penting adalah melibatkan metilasi DNA pada posisi *carbon-5* dari *cytosine*, di mana *cytosine* diikuti oleh *guanine*. Sekitar 2-7% dari *cytosine* pada DNA manusia dimodifikasi oleh proses metilasi. Metilasi DNA khasnya berhubungan dengan gen-gen yang *silent*, sedangkan DNA yang ditranskrip secara aktif, secara relatif *under-methylated*. Hipometilasi yang luas dari genom DNA sudah lama diketahui berhubungan dengan sel-sel tumor.¹⁴

Gen H19 yang merupakan suatu *normally paternally-imprinted gene*, yaitu gen yang normalnya ditekan atau tidak diekspresikan bila berasal dari ayah dan hanya diekspresikan jika berasal dari allel ibu (*maternally expression*). Gen H19 merupakan gen onkofetal yang mengkode peran RNA sebagai *riboregulator* yang tidak mempunyai produk protein.^{10,15-18} Gen ini diekspresikan pada level dasar dari beberapa jenis tumor yang berbeda pada manusia, namun secara garis besar atau tidak diekspresikan, pada jaringan dewasa normal.¹⁸ Data terbaru mendukung peran H19 dalam meningkatkan kemajuan kanker, angiogenesis dan metastasis.^{2,15-17,19} Adriaenssens *et al.* menunjukkan bahwa H19 berperan dalam interaksi *epithelial-mesenchymal* dan kemudian dalam morfogenesis dan migrasi sel-sel epitel. Studi-studi terbaru menunjukkan bahwa perubahan dalam *methylasi promoter* akan memicu ekspresi H19 pada beberapa kanker. H19

secara kuat diekspresikan dan ekspresi ini akan berkurang dengan hilangnya diferensiasi tumor.^{15,19} Sejumlah kasus mengekspresikan H19 paling tinggi yaitu pada kasus kanker ovarium yang *low malignant potential* sedang IGF2 ekspresinya kurang.¹⁰

Gen IGF2 merupakan *normally maternally imprinted*, dengan kata lain, normalnya gen IGF2 yang berasal dari allel ibu akan ditekan sedangkan yang berasal dari allel ayah, akan diekspresikan. *Epigenetic imprinting* dapat berubah dengan berjalannya waktu yang akhirnya menghasilkan suatu penyakit.⁵ *Loss of IGF2 imprinting* (LOI IGF2) dipercaya menghasilkan level ekspresi faktor pertumbuhan yang lebih tinggi, yang menyebabkan disregulasi proliferasi. Aktivasi dari ekspresi IGF2 dijumpai pada kejadian dini dalam beberapa sistem, dan menunjukkan berperan dalam pertumbuhan tumor, yaitu dengan menurunkan apoptosis selama fase praneoplastik.^{5,10,15,17,19} Pada studi terbaru, *LOI of IGF2 gene* dijumpai pada 25% (5 dari 20) dari kanker ovarium yang tidak dengan *loss of heterozygosity*, frekuensi ini dibawah jumlah yang dilaporkan oleh Kim *et al*, yang menunjukkan LOI sebanyak 54% (6 dari 11) kasus. Dalam studi tersebut, LOI juga terlibat pada 3 kasus kista ovarium jinak, menunjukkan bahwa *LOI of IGF2* merupakan satu dari kejadian dini dalam karsinogenesis ovarium. Dalam studi yang dilakukan *Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Hong Kong*, LOI terjadi pada 4 kasus kanker ovarium stadium dini dan 1 kasus stadium lanjut, mencakup 2 kasus tipe musinosum, 1 serous, 1 endometrioid, dan 1 *clear cell carcinoma*. Studi ini berlawanan dengan yang dilaporkan oleh Yun *et al*, yang mana pada 11 kasus kanker ovarium yang informatif, dijumpai hanya mengekspresikan mono allel.¹⁵

Dalam penelitian ini, peneliti ingin menjelaskan adanya perbedaan tampilan ekspresi H19 dan IGF2 pada tumor jinak dan ganas yang berasal dari epitel permukaan ovarium, tipe serosum dan musinosum melalui pemeriksaan imunohistokimia dalam penentuan prognosis, pemberian terapi target dan memprediksi kekambuhan dini tumor.

METODE PENELITIAN

Sampel jaringan ovarium dari 40 blok parafin berasal dari Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas

Sumatera Utara, RS. Haji Adam Malik Medan dan Laboratorium Patologi Anatomi swasta di Medan, dibagi dalam empat kelompok tumor epitel permukaan ovarium yaitu tipe serosum dan musinosum, baik jinak maupun ganas, dan selanjutnya semua sampel dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan H19 dan IGF2, kemudian dievaluasi ekspresinya. Pulasan menggunakan metode *REAL EnVision*. Antibodi primer yang digunakan adalah H19 dan IGF2 dengan pengenceran 1:50-1:100.

Hasil pulasan dikatakan positif bila terlihat tampilan pulasan warna coklat pada inti dan sitoplasma sel tumor. Penilaian dilakukan terhadap intensitas warna (0, +1, +2, +3) dan distribusi warna (1/3, 1/3-2/3, +3). Skor dengan menjumlahkan skor intensitas dan kuantitas, dari 0-6 (Lemah= 0 < x < 3, kuat= 3 ≤ x ≤ 6). Penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan cross sectional dan diuji dengan 'uji Fisher Exact'.

HASIL

Hasil pewarnaan imunohistokimia terhadap 80 sampel dapat dilihat pada tabel-tabel di bawah ini:

Tabel 1. Perbedaan ekspresi H19 dan jenis tumor pada tipe serosum.

Ekspresi H19	Jenis tumor		Total
	Jinak	Ganas	
Lemah	1 (11,11)	8 (88,89)	9 (100)
Kuat	9 (81,82)	2 (18,18)	11 (100)
Total	10 (50)	10 (50)	20 (100)

p-value Fisher's exact = 0,005

Tabel 1 menunjukkan bahwa pada tumor serosum jinak, H19 terekspresi kuat (81,82%) dan sisanya terekspresi lemah (11,11%). Sedangkan pada tumor serosum ganas, H19 terekspresi lemah (88,89%) dan sisanya terekspresi kuat (18,18%). Hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan bermakna ekspresi H19 pada tumor serosum jinak dan ganas (p<0,05).

Tabel 2. Perbedaan ekspresi H19 dan jenis tumor pada tipe musinosum.

Ekspresi H19	Jenis tumor		Total
	Jinak	Ganas	
Lemah	3 (27,27)	8 (72,73)	11 (100)
Kuat	7 (77,78)	2 (22,22)	9 (100)
Total	10 (50)	10 (50)	20 (100)

p-value Fisher's exact = 0,070

Tabel 2 menunjukkan bahwa pada tumor musinosum jinak, yang menunjukkan H19 terekspresi kuat (77,78%) dan sisanya menunjukkan ekspresi lemah (27,27%). Sedangkan pada tumor musinosum ganas, H19 terekspresi lemah (72,73%) dan sisanya terekspresi kuat (22,22%). Hasil analisis menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna ekspresi H19 pada tumor musinosum jinak dan ganas ($p > 0,05$).

Tabel 3. Perbedaan ekspresi IGF2 dan jenis tumor pada tipe serosum.

Ekspresi IGF2	Jenis tumor		Total
	Jinak	Ganas	
Lemah	9 (100)	0 (0)	9 (100)
Kuat	1 (9,09)	10 (90,91)	11 (100)
Total	10 (50)	10 (50)	20 (100)

p-value Fisher's exact = 0,001

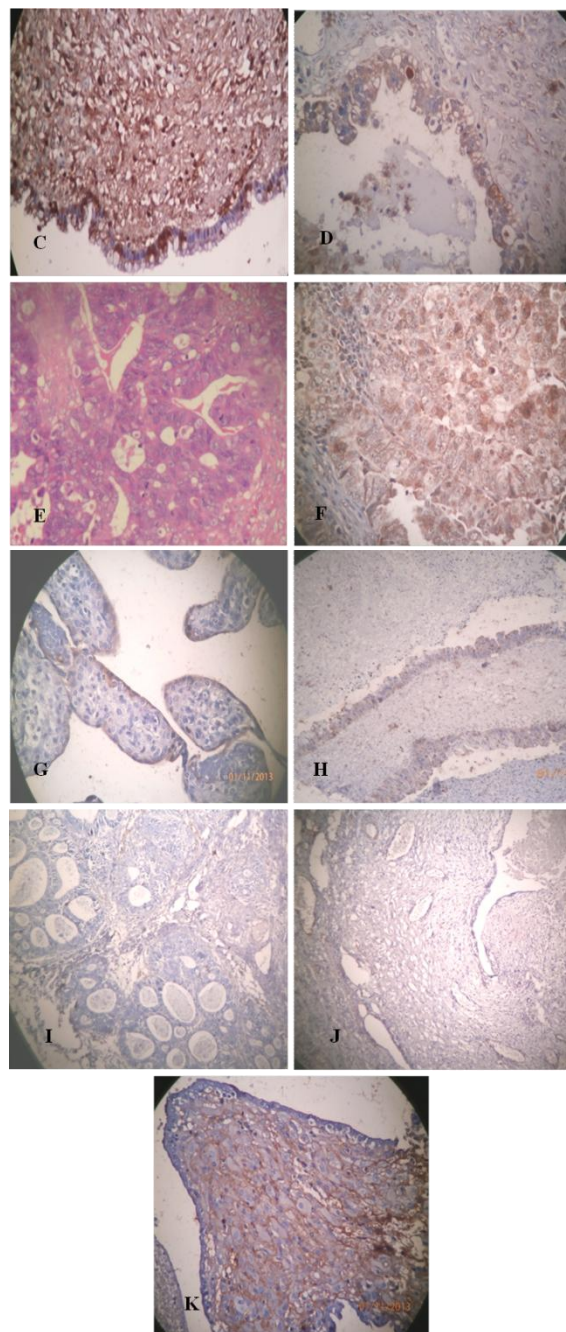
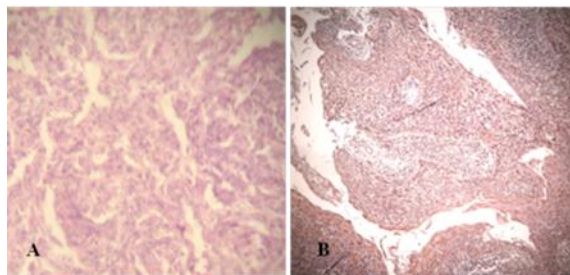
Tabel 3 menunjukkan IGF2 tertampil kuat pada tumor serosum ganas (90,91%) sedangkan tumor serosum jinak memberikan tampilan ekspresi (100%). Hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan tampilan IGF2 yang sangat bermakna pada tumor serosum jinak dan ganas ($p < 0,05$).

Tabel 4. Perbedaan ekspresi IGF2 dan jenis tumor pada tipe musinosum.

Ekspresi IGF2	Jenis tumor		Total
	Jinak	Ganas	
Lemah	4 (100)	0 (0)	4 (100)
Kuat	6 (37,50)	10 (62,50)	16 (100)
Total	10 (50)	10 (50)	20 (100)

p-value Fisher's exact = 0,087

Tabel 4 menunjukkan bahwa pada tumor musinosum jinak, IGF2 terekspresi kuat (37,50%) dan sisanya terekspresi lemah (100%). Sedangkan tumor musinosum ganas, IGF2 terekspresi kuat (62,50%). Hasil analisis menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna ekspresi IGF2 pada tumor musinosum jinak dan ganas ($p > 0,05$).



Gambar A. Tumor serosum ganas dengan pewarnaan HE. B. Kontrol positif IGF2, tertampil pada inti dan sitoplasma sel tumor. C. Tumor serosum ganas, IGF2 (+), skor kuat. D. Tumor serosum jinak, IGF2 (+), skor lemah. E. Tumor ganas musinosum dengan pewarnaan HE. F. Tumor ganas musinosum, IGF2 (+), skor kuat. G. Kontrol positif H19, pada jaringan plasenta. H. Tumor serosum jinak, H19 (+), skor kuat. I. Tumor serosum ganas, H19 (+), skor lemah. J. Tumor serosum ganas, H19 (+), skor lemah. K. Tumor serosum ganas, H19 (+), skor lemah.

sum jinak, IGF2 (-), skor lemah. K. Tumor Musinosum ganas, IGF2 (+), skor kuat.

DISKUSI

Kanker ovarium termasuk kedalam golongan kanker yang mematikan dan dengan angka kejadian yang tinggi. Secara luas diterima bahwa neoplasma pada manusia adalah akibat dari suatu proses yang multifaktor, dan akumulasi dari beberapa perubahan genetik memainkan peran yang penting. Pada neoplasma epitel ovarium, perubahan genetik masih sulit untuk dipahami. Mekanisme epigenetik merupakan mekanisme yang penting untuk mengatur ekspresi gen dan diferensiasi sel pada masa awal kehidupan, dan proses epigenetik menyebabkan ekspresi allel yang berbeda dari gen parental dalam sel-sel somatik disebut dengan *Genomic Imprinting*, proses ini terjadi oleh karena terjadinya metilasi pada *CpG-rich region* dari regio promotor gen.¹⁴ Metilasi biasanya terjadi pada imprinted gen, H19 dan IGF2 termasuk dalam *imprinted gene*. Di dalam uterus, pajanan dengan bahan kimia, makanan, atau faktor sosial dapat mengubah status *methylation* pada *CpG-rich region* dari regio promotor gen, yang menyebabkan modifikasi permanen dari bentuk ekspresi gen, perubahan ini dapat menyebabkan meningkatnya risiko penyakit kronis dan kanker. Adanya *loss of imprinting IGF2* dan *H19* diperkirakan terlibat dalam terjadinya kanker ovarium.^{14,20,21,22}

Hasil analisis berdasarkan Tabel 1 menunjukkan adanya perbedaan tampilan H19 yang bermakna ($p < 0,05$) pada tumor serosum jinak dan ganas, sedangkan hasil berdasarkan Tabel 2 menunjukkan tidak adanya perbedaan tampilan H19 yang bermakna pada tumor musinosum jinak dan ganas ($p > 0,05$). Sejumlah kasus pada penelitian kanker ovarium, mengekspresikan H19 paling tinggi yaitu pada kasus kanker ovarium yang *low malignant potential* sedangkan IGF2 ekspresinya lemah.¹⁰ Fungsi gen H19 tidak diketahui, tapi berdasarkan data-data dari hasil-hasil penelitian, mendukung ide bahwa peran H19 adalah sebagai *tumor suppressor gene* yang menjaga sel dari pertumbuhan dan pembelahan yang cepat dan tidak terkontrol.^{5,6,22} H19 paling sering terekspresi pada *low malignant potential tumor* atau keadaan abnormal yang non malignan, sedangkan IGF2 terekspresikan lemah. Pelacakan ekspresi H19 pada kanker epitelial ovarium

menggunakan teknik *in situ hybridization/ISH* mengungkapkan bahwa H19 diekspresikan pada mayoritas tumor epitel serosum, dan dikatakan kemungkinan adanya perbedaan status metilasi pada daerah metilasi yaitu *differentially methylated region* (DMR) yang terdiri dari enam promotor (P1-P6), dimana pada tumor serosum, beberapa dari promotor ini sebagian mengalami hipometilasi, dan biasanya pada daerah P1 dan P6, dan bagaimana hubungannya dengan jenis sel epitel yang spesifik, belum ada penjelasan yang spesifik tentang hal tersebut.^{5,20} Perubahan metilasi pada setiap lokasi berhubungan dengan beragam tipe kanker, namun hal ini masih memerlukan penelitian dengan pemahaman molekuler yang lebih dalam lagi.²¹

Tabel 3 menunjukkan IGF2 tertampil kuat pada tumor serosum ganas (90,91%) sedangkan tumor serosum jinak memberikan tampilan ekspresi yang lemah (100%). Hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan tampilan IGF2 yang bermakna pada tumor serosum jinak dan ganas ($p \leq 0,05$). Saat ini, ekspresi IGF2 yang tinggi menjadi faktor prediksi untuk prognosis buruk pada kanker epitel ovarium dan berhubungan dengan bentuk tumor paling agresif.^{10,21}

Tabel 4 menunjukkan IGF2 tertampil kuat baik pada tumor musinosum ganas (62,50%) maupun jinak (37,50%), sedangkan tumor musinosum jinak memberikan tampilan ekspresi yang lemah (100%) Hasil analisis menunjukkan tidak adanya perbedaan tampilan IGF2 yang bermakna pada tumor musinosum dan ganas ($p > 0,05$). *Loss of IGF2 imprinting* (LOI IGF2) dipercaya menghasilkan level ekspresi faktor pertumbuhan yang lebih tinggi, yang menyebabkan disregulasi proliferasi. Aktivasi dari ekspresi IGF2 dijumpai pada kejadian dini dalam beberapa sistem, dan menunjukkan berperan dalam pertumbuhan tumor, yaitu dengan menurunkan apoptosis selama fase praneoplastik.^{6,14,18,20,23} Pada studi terbaru, *LOI of IGF2 gene* dijumpai pada 25% (5 dari 20) dari kanker ovarium yang tidak dengan *loss of heterozygosity*, frekuensi ini dibawah jumlah yang dilaporkan oleh Kim et al, yang menunjukkan *LOI of IGF2* sebanyak 54% (6 dari 11) kasus. Dalam studi tersebut, LOI juga terlibat pada 3 kasus kista ovarium jinak, menunjukkan bahwa *LOI of IGF2* merupakan satu dari kejadian dini dalam karsinogenesis ovarium. Dalam studi yang dilakukan *Department of*

Obstetrics and Gynecology, The University of Hong Kong, LOI terjadi pada 4 kasus kanker ovarium stadium dini dan 1 kasus stadium lanjut, mencakup 2 kasus tipe musinus, 1 serous, 1 endometrioid, dan 1 *clear cell carcinoma*. Studi ini berlawanan dengan yang dilaporkan oleh Yun et al, yang mana pada 11 kasus kanker ovarium yang informatif, dijumpai hanya mengekspresikan mono allel.¹⁵

Tumor pertama yang diteliti adalah *Wilms tumour*, dimana *LOI of IGF2* dan *H19 gene* yang berdekatan dilaporkan pada mayoritas dari kasus, kebanyakan pada kejadian dini, ini menyiratkan bahwa *LOI of IGF2* adalah suatu kejadian awal dari tumorigenesis *Wilms tumour*.^{12,20} Pada studi terbaru, *LOI of IGF2 gene* dijumpai pada 25% (5 dari 20) dari kanker ovarium dengan tanpa *LOH*. Frekuensinya dibawah jumlah yang dilaporkan oleh Kim et al. Yang menunjukkan *LOI* 54% (6 dari 11). Dalam studi tersebut, *LOI* juga terlibat pada 3 kista ovarium jinak, menunjukkan bahwa *LOI IGF2* merupakan satu dari kejadian dini dalam karsinogenesis ovarium. Dalam studi yang dilakukan *Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Hong Kong*, *LOI* terjadi pada 4 stadium dini dan 1 stadium lanjut kanker ovarium, mencakup 2 musinus, 1 serous, 1 endometrioid, dan 1 *clear cell carcinoma*.^{12,14,20}

Loss of IGF2 imprinting dipercaya menghasilkan level ekspresi faktor pertumbuhan yang lebih tinggi, yang menyebabkan disregulasi proliferasi.^{12,14,20} Peran dari sistem IGF dalam perkembangan tumor telah ditelaah baru-baru ini, penelitian pertama terhadap konsentrasi IGF2 yang meningkat. Konsentrasi pada satu keadaan neoplastik dibuat dalam satu seri dari perkembangan tumor, di mana ekspresi dari *IGF2 gene* sangat besar bertambah (sampai 50 kali lipat) berdasarkan umur yang dihubungkan dengan jaringan normal, dan dapat dibandingkan dengan yang tampak pada fase awal perkembangan, ini menunjukkan bahwa aktivasi dari ekspresi IGF2 dijumpai pada kejadian dini dalam beberapa sistem, dan menunjukkan berperan dalam pertumbuhan tumor dengan menurunkan apoptosis selama fase praneoplastik dari transformasi sel β pankreatik pada model transgenik.^{14,20} Dengan cara yang sama, peningkatan level ekspresi diperlihatkan pada *nephrogenic rest* dan pada lesi praneoplastik otot polos, ini mengindikasikan bahwa pening-

katan ekspresi IGF2 mungkin berbeda diantara tipe-tipe tumor.^{12,14,20}

Epigenetic imprinting dapat berubah dengan berjalannya waktu yang akhirnya menghasilkan suatu penyakit.⁵ *Loss of IGF2 imprinting (LOI IGF2)* dipercaya menghasilkan level ekspresi faktor pertumbuhan yang lebih tinggi, yang menyebabkan disregulasi proliferasi. Aktivasi dari ekspresi IGF2 dijumpai pada kejadian dini dalam beberapa sistem, dan menunjukkan berperan dalam pertumbuhan tumor, yaitu dengan menurunkan apoptosis selama fase praneoplastik.^{5,10,15,17} Pada studi terbaru, *LOI of IGF2 gene* dijumpai pada 25% (5 dari 20) dari kanker ovarium yang tidak dengan *loss of heterozygosity*, frekuensi ini dibawah jumlah yang dilaporkan oleh Kim et al, yang menunjukkan *LOI* sebanyak 54% (6 dari 11) kasus. Dalam studi tersebut, *LOI* juga terlibat pada 3 kasus kista ovarium jinak, menunjukkan bahwa *LOI of IGF2* merupakan satu dari kejadian dini dalam karsinogenesis ovarium. Dalam studi yang dilakukan *Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Hong Kong*, *LOI* terjadi pada 4 kasus kanker ovarium stadium dini dan 1 kasus stadium lanjut, mencakup 2 kasus tipe musinus, 1 serous, 1 endometrioid, dan 1 *clear cell carcinoma*. Studi ini berlawanan dengan yang dilaporkan oleh Yun et al, yang mana pada 11 kasus kanker ovarium yang informatif, dijumpai hanya mengekspresikan mono allel.¹⁸ Penelitian yang dilakukan Jason DR et al pada *Wilm's tumor LOI IGF2*, 90% dari 10 sampel berhubungan dengan stadium lanjut dan hanya 6,7% dari 15 sampel yang stadium dini ($p < 0,001$), dari hasil penelitiannya menunjukkan hubungan yang jelas antara *IGF2* dengan *Wilm's tumor* dan mendukung adanya dasar molekular pada patogenesis kanker ini.^{24,25}

Dari literatur yang berisi tentang penelitian tentang profil epigenetik IGF2/H19 *domain* pada kanker epitel ovarium tipe serosum dengan *microarray analysis* menunjukkan bahwa IGF2 terekspresi kuat pada lebih dari setengah kasus dibanding epitel permukaan ovarium yang normal. Pemeriksaan menggunakan *quantitative real-time reverse transcription-PCR* di mana beberapa *DMRs pada IGF2/H19 imprinted domain* yang berperan mengatur ekspresi IGF2 dan mungkin terlibat dalam overekspresi pada tumor ovarium, dan salah satunya berlokasi pada upstream dari *imprinted IGF2 promoters*

dan merupakan *normally maternally methylated* (IGF2 DMR) Daerah penyimpanan *sequence* diketahui berikatan dengan *zinc finger protein* CTCF (sensitif metilasi). Perubahan metilasi pada setiap lokasi berhubungan dengan beragam tipe kanker, namun hal ini masih memerlukan penelitian dengan pemahaman molekuler yang lebih dalam lagi.^{11,24}

KESIMPULAN

Genomic imprinting merupakan suatu peristiwa evolusi baru yang mempengaruhi sifat sejumlah gen pada beberapa jalur dan modulasi pada aktivitas transkripsional. Gen H19 dan IGF2 berhubungan dengan kanker ovarium ganas, tipe serosum. Ekspresi kuat gen H19 tampak pada tumor-tumor jinak serosum dan musinosum, ini menunjukkan bahwa semakin kuat ekspresi H19 maka semakin baik prognosisnya. Gen H19 dan IGF2 berperan dalam perkembangan kanker ovarium terutama tumor serosum. IGF2 dapat dipakai sebagai properti onkogenik dalam sel-sel epitel permukaan ovarium. Overekspresi IGF2 secara statistik berhubungan dengan tumor ganas serosum maupun musinosum dan dapat dipakai sebagai petanda prognosis yang lebih buruk dan memprediksi kekambuhan dini. Perubahan metilasi pada setiap lokasi berhubungan dengan beragam tipe kanker, namun hal ini masih memerlukan penelitian dalam bidang patologi molekuler yang lebih dalam lagi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the Ovary and Peritoneum. In: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization of Tumours. Chapter 2. IARC Press: Lyon; 2003: 113-45.
2. Giordano A, Bovicelli A, Kurman RJ. Ovarian Cancer. In: Molecular Pathology of Gynecologic Cancer., Humana Press, Totowa: New Jersey; 2007.17-50.
3. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC. Ovarian serous and mucinous epithelial-stromal tumors. In: Robboy's Pathology of the female reproductive tract. Second edition. Churchill. Livingstone. Elsevier; 2008: 611-86.
4. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Chapter 22- the female genital tract. In: Robbins and

- Cotran-Pathologic Basis of Disease. 7th Edition. Elsevier Saunders; 2005: 1060-65.
5. Karst AM, Drapkin R. Ovarian cancer pathogenesis: A Model in Evolution. J Oncol. 2010: 1-13.
6. Reznek R. Cancer of the ovary. In: Contemporary issues in cancer imaging. Cambridge University Press; 2007.188p.
7. Bartlett JMS. The epidemiology ovarian cancer. In: Methods in molecular medicine: Ovarian cancer: Methods and Protocols. Vol. 39. Humana Press, Inc.Totowa, NJ; 2000:1-22.
8. Chen VW, Ruiz B, Kileen JL, Cole TR, Wu XC, Correa CN, *et al.* Pathology and classification of ovarian tumors. Cancer 2003; 97: 2631-42.
9. Auersperg N, Woo MM. Development and differentiation of ovarian surface epithelium: Cues for the basis of its malignant potential. Leung PCK, Adashi EY. In: The ovary. Second Edition. Academic Press: Elsevier; 2004: 582-643.
10. Kim HT, Choi BH, Niikawa N, Lee TS, Chang SI. Frequent loss of imprinting of the H19 and IGF-II genes in ovarian tumors. Am J Med Genet. 1998; 80: 391-5.
11. Murphy SK, Huang Z, Wen Y, Spillman MA, Whitaker RS, Simel LR *et al.* Frequent IGF2/H19 domain epigenetic alteration and elevated IGF2 expression in epithelial ovarian cancer. Mol Cancer Res. 2006; 4: 283-92.
12. Molavi DW. Ovary. In: The practice of surgical pathology. A beginner's guide to the diagnostic process. Springer. Maryland. 2008. p: 148-59.
13. Hubungan usia penderita dengan gambaran histopatologi kanker ovarium di kota Medan thun 2010-2011. USU Institutional Repository.
14. Chen CL, Sin-Ming, Cheng D, Wong LC, Ngan HYS *et al.* Loss of imprinting of the IGF-II and H19 genes in epithelial ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2000; 6: 474-9.
15. Jaenisch, R. Genetic imprinting. Available from: www.genetics.edu.au. On January 10, 2013.
16. Joyce JA, Schofield PN. Genomic imprinting and cancer. J Clin Pathol: Mol Pathol. 1998; 51: 185-90.

17. Tycko B. Genomic imprinting: Mechanism and role in human pathology. *Review Am J Pathol* 1994; 144: 431-43.
18. Amit D, Hochberg A. Development of targeted therapy for bladder cancer mediated by a double promoter plasmid expressing diphtheria toxin under the control of H19 and IGF2-P4 regulatory sequences. *J Translat Med.* 2010; 8: 1-18.
19. Fellig Y, Ariel I, Ohana P, Schachter P, Sinelnikov I, Birman T, Ayesh S, Schneider T, de Groot N, Czerniak A, Hochberg A *et al.* H19 expression in hepatic metastases from a range of human carcinomas. *J Clin Pathol.* 2005; 58: 1064-8.
20. Clarken-Pearson DL. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361: 170-7.
21. Ravenel JD, Broman KW, Perlman EJ, Niemitz EL, Jayawadana TM, Bell DW, *et al.* Loss of imprinting of insuline-like growth factor-II gene in distinguishing specific biologic subtypes of wilms tumor. *J Nat Cancer Inst.* 2001; 93: 1698-1703.
22. Looijenga LHJ, Verkerk JMH *et al.* H19 in normal development and neoplasia. Available from: [Onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). 10/7/2012.18:38. On November 16, 2013.
23. Sasaki H, Ishihara K, Kato R. Mechanisms of IGF2/H19 Imprinting: DNA Methylation, Chromatin and Long-Distance Gene Regulation. *J Biochem.* 2000; 127: 711-5.
24. McCluggage WG. My approach to and thought on typing of ovarian carcinomas. *J Clin Pathol.* 2008; 61: 152-63.
25. Serous Carcinoma. In: Ovarian Cancer. Available from: <http://www.cap.org/apps/docs/reference/myBiopsy/OvarianSerousCarcinoma.pdf>