

## Imunoekspresi *Chromogranin*, *Neuron Specific Enolase*, *Synaptophysin* dan Ki-67 Pada Karsinoma Sel Skuamosa Yang Tidak Berkeratin dengan Pola Pertumbuhan Tumor Neuroendokrin di Serviks Uteri

**Veenda Herlyna Pertiwi, Bethy S. Hernowo, Birgitta M. Dewayani**

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran*

*RSUP Dr. Hasan Sadikin*

*Bandung*

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Karsinoma sel skuamosa serviks adalah suatu keganasan epitelial serviks yang terdiri dari sel-sel tumor berdiferensiasi skuamosus dengan derajat yang berbeda. Menurut data rekam medis di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung, insidensi karsinoma serviks menempati posisi pertama dengan jumlah kasus sebanyak 2.180 dalam rentang waktu Januari 2010 sampai Maret 2016. Meskipun terdapat kemajuan terapi untuk karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin tetapi masih ditemukan kasus-kasus yang mengalami rekurensi cukup tinggi. Hal tersebut diduga disebabkan oleh adanya kesalahan dalam menentukan jenis histopatologi. Karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin dengan pola pertumbuhan tumor neuroendokrin seperti trabekular, padat dan *nested* sering sulit dibedakan dengan tumor neuroendokrin di serviks uteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui proporsi imunoekspresi *chromogranin*, *neuron specific enolase* (NSE), *synaptophysin* dan Ki-67, pada karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin dengan pola pertumbuhan tumor neuroendokrin di serviks uteri, untuk mendeteksi tumor neuroendokrin yang sebenarnya (*true neuroendocrine tumor*).

#### Metode

Penelitian ini menggunakan metoda deskriptif kategorik. Sampel yang digunakan adalah karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin di serviks uteri sejak 1 Agustus 2014-31 Desember 2015 di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung. Dilakukan evaluasi ulang dan dipilih karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin dengan pola tumor neuroendokrin seperti trabekula, padat dan *nested* sehingga didapatkan sampel sebanyak 27 pasien dilakukan pewarnaan imunohistokimia *chromogranin*, NSE, *synaptophysin* dan Ki-67.

#### Hasil

Terdapat 27 kasus karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin di serviks uteri dengan pola pertumbuhan tumor neuroendokrin didapatkan proporsi yang menunjukkan imunoekspresi positif *chromogranin*, NSE dan *synaptophysin* sebesar 10 (37%). Hal ini menunjukkan bahwa sampel merupakan tumor neuroendokrin dengan derajat tinggi (Ki-67>20%).

#### Kesimpulan

Imunoekspresi *chromogranin*, NSE dan *synaptophysin* sebesar 37% adalah tumor neuroendokrin derajat tinggi (Ki-67 >20%) pada karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin dengan pola tumor neuroendokrin.

**Kata kunci:** *chromogranin*, karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin, NSE, pola pertumbuhan neuroendokrin, *synaptophysin*.

### ABSTRACTS

#### Background

Squamous cell carcinoma cervix is an invasive epithelial tumour composed of differentiation squamous cells of varying degrees. According to medical records at the General Hospital DR. Hasan Sadikin, the incidence of cervical carcinoma is the most common cases with number of cases in 2180 within the period January 2010 to March 2016. Despite advances in the field of treatment for nonkeratinizing squamous cell carcinomas but still found cases with high recurrence after being given treatment. It is possible to determine the discrepancy in the histopathology type. Nonkeratinizing Squamous cell carcinoma with neuroendocrine tumor growth pattern such as trabeculae, nested and solid often difficult to distinguish from neuroendocrine tumors in the cervix uteri. The purpose of the research by knowing the proportion of imunoekspresion *chromogranin*, *neuron-specific enolase* (NSE), *synaptophysin* and Ki-67 in nonkeratinizing squamous cell carcinoma with neuroendocrine features in uterine cervical, to detect true neuroendocrine tumor.

#### Methods

This research used descriptive categorical. Samples were diagnosed of nonkeratinizing squamous cell carcinoma in the uterine cervix since August 1, 2014 until December 31, 2015 at the Hospital Dr. Hasan Sadikin. Re-evaluation and have fined nonkeratinized squamous cell carcinoma with neuroendocrine tumors features such as trabecular pattern, nested and solid to obtain a sample of 27 patients performed immunohistochemical staining *chromogranin*, NSE, *synaptophysin* and Ki-67.

#### Results

There are 27 cases of nonkeratinizing squamous cell carcinoma in the cervix uteri with neuroendocrine tumors features obtained proportions indicate imunoekspresi positive *chromogranin*, NSE and *synaptophysin* by 10 (37%). Indicates that samples are high grade degree neuroendocrine tumors (Ki-67>20%).

#### Conclusion

Imunoekspresi *chromogranin*, NSE and *synaptophysin* by 37% is a high grade degree of neuroendocrine tumor (Ki-67 >20%) in nonkeratinizing squamous cell with patterns neuroendocrine tumors features

**Key words:** *chromogranin*, Ki-67, nonkeratinizing squamous cell carcinoma, neuro-endocrine tumors growth features, NSE, *synaptophysin*.

## PENDAHULUAN

Karsinoma sel skuamosa serviks adalah suatu keganasan epitelial yang terdiri dari sel-sel tumor berdiferensiasi skuamosa dengan derajat yang berbeda.<sup>1,2</sup> Patogenesis penyakit karsinoma sel skuamosa serviks terjadi melalui beberapa tahapan, dimulai dari proses karsinogenesis preinvasif kemudian terjadi perubahan morfologi hingga menjadi karsinoma invasif.<sup>1,3,4</sup> Insidensi karsinoma di serviks berdasarkan WHO tumor serviks uteri (2014) merupakan penyebab kematian nomor dua pada wanita dengan insidensi sekitar 500.000 kasus setiap tahun. Insidensi karsinoma serviks berbeda pada setiap ras dan negara, begitu juga morbiditas dan mortalitasnya.<sup>1,5,6</sup> Menurut data rekam medis di Rumah Sakit Umum Pusat DR. Hasan Sadikin Bandung, insidensi karsinoma serviks menempati posisi pertama dengan jumlah kasus sebanyak 2.180 dalam rentang waktu Januari 2010 sampai Maret 2016.

Berdasarkan WHO tumor serviks uteri (2014), karsinoma sel skuamosa terdiri dari karsinoma sel skuamosa dengan keratin dan karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin, *papillary*, *basaloid*, *warty*, *verrucous*, *squamo-transitional*, *lymphoepithelioma like*. Jenis karsinoma sel skuamosa yang sering ditemukan dalam diagnosis sehari-hari adalah karsinoma sel skuamosa dengan keratin dan karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin.<sup>1</sup> Derajat diferensiasi karsinoma sel skuamosa dibagi tiga yaitu diferensiasi baik, sedang dan buruk.<sup>1</sup> Karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin ada yang mempunyai pola pertumbuhan seperti tumor neuroendokrin yaitu trabekular, padat, *nested*, kadang dengan inti tersusun *palisading* yang terdiri dari sel-sel berukuran kecil dan besar.<sup>1,5</sup>

Meskipun telah terdapat kemajuan dalam bidang terapi untuk karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin serviks uteri pada saat ini, tetapi masih banyak ditemukan kasus yang mengalami rekurensi cukup tinggi setelah diberi terapi pada karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin. Hal tersebut diduga disebabkan oleh adanya kesalahan dalam menentukan jenis histopatologi.<sup>1,2,9,10</sup> Yeh (2014) dalam penelitiannya menyatakan, bahwa penegakkan diagnosis tumor neuroendokrin sering luput didiagnosis dengan karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin serviks uteri.<sup>6</sup> Karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin

di serviks uteri, sering sulit dibedakan dengan tumor neuroendokrin itu seperti trabekular, padat dan *nested*. Tumor neuroendokrin ini juga mempunyai gambaran histopatologi berupa sel-sel tumor bentuk poligonal yang tersusun dalam sarang-sarang dan lembaran-lembaran dengan inti sel hiperkromatis dan tampak adanya peningkatan rasio inti dan sitoplasma dan tampak sebagian adanya anak inti yang terlihat jelas pada pewarnaan *hematoxylin eosin* dan sangat menyerupai karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin sehingga sering ditemukan kesulitan dalam mendiagnosis sediaan pada serviks.<sup>1,2,5,7,12</sup>

Modalitas terapi untuk karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin berbeda dengan modalitas terapi untuk tumor neuroendokrin, modalitas terapi pada karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin pada stadium II-A atau stadium lanjut IIB keatas adalah operasi, kemoterapi dan radioterapi, sedangkan pada tumor neuroendokrin mulai stadium awal (I-IIA), sudah diberikan kombinasi terapi berupa operasi disertai dengan kemoterapi (etoposide/cisplatin) dan radioterapi, namun terapi pada tumor neuroendokrin pada setiap senter berbeda-beda sehingga mempunyai kesulitan dalam mengidentifikasi standarisasi manajemen terapi yang optimal. Boruta (2016) dan beberapa penelitian lain menyatakan bahwa adanya kombinasi terapi pada pasien tumor neuroendokrin serviks dapat meningkatkan angka sintasan hidup pasien, oleh karena itu diagnosis awal yang akurat sangatlah penting.<sup>12-15</sup> Pada beberapa studi terapi tumor neuroendokrin di serviks ini masih kontroversi dan terapi dilakukan berdasarkan pengalaman dalam penanganan tumor neuroendokrin pada paru.<sup>9,10,14,16</sup>

Saat ini, berbagai macam penanda neuroendokrin telah banyak digunakan untuk mengidentifikasi *neurosecretory granuls* pada tumor neuroendokrin seperti *chromogranin*, *neuron specific enolase* (NSE), *synaptophysin* dan Ki-67 untuk menentukan derajat tumor. Penanda tumor neuroendokrin terekspresi pada *neurosecretory granuls* yang disekresi oleh sel-sel neuroendokrin. *Chromogranin A* (CgA) adalah asam glikoprotein yang secara eksklusif terekspresi pada *dense core granuls secretory* di sel normal atau sel-sel neuroendokrin. *Chromogranin* adalah penanda tumor, pada umumnya sering digunakan untuk tumor neuroendokrin dan sebagai sebuah prediktor prognosis buruk

dari tumor neuroendokrin.<sup>1-3,5</sup> *Neuron specific enolase* (NSE) adalah enzim glikolitik yang secara eksklusif terdapat pada neuron-neuron dan sel-sel neuroendokrin. NSE (*2-phospho-D glycerate hydrolase* atau *phosphophyruvat hidratase*) ini merupakan protein yang berfungsi secara aktif sebagai heterodimer yang merupakan kombinasi 3 sub unit  $\alpha$ ,  $\beta$  dan  $\gamma$ .<sup>1-3,5,7</sup> *Synaptophysin* adalah glikoprotein yang merupakan bagian dari membran *neuro secretory sel* dapat terlihat dengan antibodi monoclonal (Sy 38). Sy 38 ini sangat efektif untuk mengidentifikasi sel-sel tumor neuroendokrin.<sup>1-3,5</sup> Ki-67 adalah antibodi monoklonal dapat digunakan untuk menilai pertumbuhan dan populasi sel-sel neoplasma. Penanda tingkat proliferasi sel Ki-67 yang tinggi menandakan tingginya tingkat proliferasi sel berarti semakin cepat pula pertumbuhan tumor tersebut. Derajat tingkat proliferasi sel tumor neuroendokrin terbagi atas derajat rendah, sedang dan derajat tinggi berdasarkan aktivitas mitosis dan indeks proliferasi Ki-67.<sup>1-3,5</sup> Penggunaan beberapa penanda neuroendokrin dapat membantu dalam mendiagnosis tumor neuroendokrin.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui proporsi imunoekspresi *chromogranin, NSE, synaptophysin* dan Ki-67 pada karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin dengan pola tumor neuroendokrin di serviks uteri, untuk mendeteksi tumor neuroendokrin yang sebenarnya (*true neuroendocrine tumor*).

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif kategorik dengan disain potong lintang. Bahan penelitian adalah blok parafin dari pasien yang dilakukan biopsi yang telah diagnosis secara histopatologi sebagai karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin dengan pola pertumbuhan tumor neuroendokrin di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 1 Agustus 2014 sampai 31 Desember 2015. Penelitian diawali dengan pengumpulan data rekam medis RSUP Dr. Hasan Sadikin, kasus karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin di serviks uteri, lalu dilanjutkan dengan pencarian preparat HE dan preparat dievaluasi kembali untuk mendapatkan karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin dengan pola tumor neuroendokrin. Preparat yang telah didiagnosis sebagai karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin dengan pola tumor neuroendokrin di Laboratorium

Patologi Anatomi RSUP Dr. Hasan Sadikin, kemudian dicari blok parafin yang telah memenuhi kriteria inklusi dan dilakukan pewarnaan imunohistokimia *chromogranin, neuron specific enolase* dan *synaptophysin* dan Ki-67. Kontrol positif dan kontrol negatif diikutsertakan setiap kali melakukan pewarnaan. Penilaian terhadap *chromogranin, NSE, synaptophysin* dinilai positif jika terwarnai coklat pada sitoplasma sel. Penilaian terhadap Ki-67 dinilai positif jika terwarnai coklat pada inti sel. Penilaian imunoekspresi *chromogranin, NSE* dan *synaptophysin* dilakukan secara semi-kuantitatif dinilai menurut kriteria Remelle dan Stegner (IRS: *immoreaktive score*) dengan menjumlahkan distribusi sel dan intensitas sel. Pada distribusi sel poin 1 (0-20%), poin 2 (21-50%), poin 3 (51-100%) dan intensitas 0,1 (coklat pucat), 2 (coklat sedang) dan 3 (coklat kuat). Hasil perhitungan akan menunjukkan skor 0-5, jika negatif dinilai <2 jika positif akan dinilai >5. Penilaian imunoekspresi Ki-67 0,1,2,3. Pada poin 1 (distribusi sediaan akan dinilai oleh 3 orang pengamat untuk menempatkan skor dan menginterpretasi hasil. Pengolahan data secara deskriptif kategorik dengan menghitung presentasi proporsi masing-masing penanda tumor. Definisi operasional tumor neuroendokrin serviks uteri adalah suatu keganasan serviks uteri yang menunjukkan gambaran trabekular, insular, padat dan *nested* dan menunjukkan imunoekspresi positif pada *chromogranin* dan *synaptophysin*.<sup>1-3</sup>

## HASIL

### Karakteristik Subjek Penelitian

Selama periode 01 Agustus 2014 sampai 31 Desember 2015 di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, didapatkan 120 sampel karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin lalu dilakukan evaluasi ulang dan dipilih 27 sampel karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin dengan pola tumor neuroendokrin seperti trabekula, padat dan *nested*.

### Karakteristik Pasien berdasarkan Usia dan Jenis Histopatologi

Karakteristik 27 pasien yang digunakan sebagai sampel blok parafin pada penelitian ini berdasarkan usia dan jenis histopatologi adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Karakteristik keseluruhan pasien.

Variabel	N=27
Usia	
Mean±STD	51.925±4.714
Median	51.000
Range (min-max)	43.00-67.00
Usia Kategori	
<50 tahun	10 (37,0%)
>50 tahun	17 (63,0%)
Tipe Histopatologi	
KSS tidak berkeratin diferensiasi sedang	17 (63,0%)
KSS tidak berkeratin diferensiasi buruk	10 (37,0%)

Pada Tabel 1 menjelaskan karakteristik subjek penelitian sebagai berikut: diperoleh data sebanyak 17 (63,0%) berusia lebih dari 50 tahun, di mana kategori usia ini adalah pasien terbanyak pada penelitian. Usia rerata pasien ini adalah 52 tahun dengan kisaran usia antara 43 hingga 67 tahun. Tipe histopatologi pada penelitian ini diperoleh tipe karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin dengan diferensiasi sedang sebesar 17 pasien (63,0%) dan tipe karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin dengan diferensiasi buruk sebesar 10 pasien (37,0%).

**Proporsi *chromogranin*, NSE dan *synaptophysin* pada Ki-67**

Proporsi *chromogranin*, NSE dan *synaptophysin* pada Ki-67 adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Proporsi *chromogranin*, NSE dan *synaptophysin* pada Ki-67.

Variabel	<i>Chromogranin</i>	NSE	<i>Synaptophysin</i>
	Positif (n)	Positif (n)	Positif (n)
Ki-67>20%	13 (48,2%)	27 (100%)	10 (37%)

Pada Tabel 2 sampel yang menunjukkan imunoekspresi positif pada *chromogranin* dan *synaptophysin* sebanyak 10 sampel (37%), sehingga 10 sampel tersebut adalah tumor neuroendokrin derajat tinggi (Ki-67>20%).

**Imunoekspresi *chromogranin*, NSE, *synaptophysin* dan Ki-67 berdasarkan pola tumor neuroendokrin.**

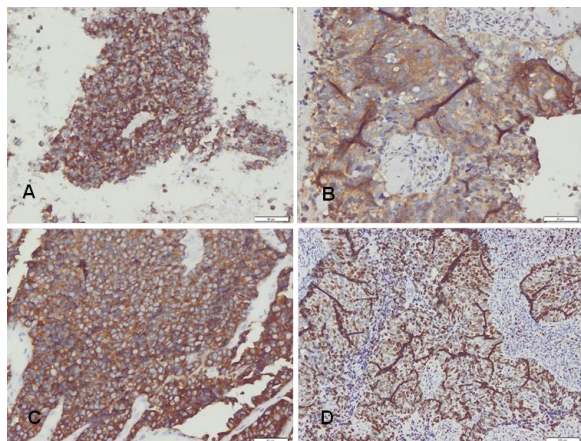
Imunoekspresi *chromogranin*, NSE, *synaptophysin* dan Ki-67 berdasarkan pola tumor neuroendokrin adalah sebagai berikut:

Tabel 3. Imunoekspresi *chromogranin*, NSE, *synaptophysin* dan Ki-67 berdasarkan pola tumor neuroendokrin.

Pola/gambaran HE	<i>Chromogranin</i>	NSE	<i>Synaptophysin</i>	Ki-67
Trabekula, <i>nested</i> ,padat	+	+	+	>20%
Trabekula, <i>rosset</i> ,padat	+	+	+	>20%
Trabekula, <i>nested</i>	+	+	+	>20%
Trabekula,padat, <i>nested</i>	+	+	+	>20%
Trabekula,padat	+	+	+	>20%
Trabekula,padat	+	+	+	>20%
Trabekula, <i>nested</i>	+	+	+	>20%
Trabekula,padat	+	+	+	>20%
Trabekula,padat	+	+	+	>20%
Trabekula, <i>nested</i>	+	+	+	>20%
Trabekula,padat, <i>nested</i>	+	+	-	>20%
Trabekula	+	+	-	>20%
Padat	+	+	-	>20%
Padat, <i>nested</i>	-	+	-	>20%
<i>Nested</i>	-	+	-	>20%
<i>Nested</i>	-	+	-	>20%
Trabekula, <i>nested</i>	-	+	-	>20%
Padat	-	+	-	>20%
Trabekula,padat	-	+	-	>20%
Padat	-	+	-	>20%
Trabekula	-	+	-	>20%
Padat	-	+	-	>20%
Padat, <i>nested</i>	-	+	-	>20%
<i>Nested</i>	-	+	-	>20%
Trabekula,padat	-	+	-	>20%
Padat, <i>nested</i>	-	+	-	>20%
Padat, <i>nested</i>	-	+	-	>20%

Pada Tabel 3 menunjukkan imunoekspresi sampel yang dipulas *chromogranin*, NSE, *synaptophysin* dan Ki-67. Terdapat 4 sampel yang mempunyai 3 pola yaitu trabekula, *nested* dan *solid*. Empat sampel yang mempunyai 2 pola yaitu trabekula dan *nested*, 6 sampel yang mempunyai 2 pola yaitu trabekula dan *solid*, 4 sampel yang mempunyai 2 pola yaitu *solid* dan *nested*, 1 sampel yang mempunyai 1 pola yaitu *rosset*, 2 sampel yang mempunyai 1 pola yaitu *trabekula*, 3 sampel yang mempunyai 1 pola yaitu *nested*, 4 sampel yang mempunyai 1 pola *solid*.

Pada Gambar 1 menunjukkan imunoekspresi *chromogranin*, NSE dan *synaptophysin* dinilai dari terpulasnya sitoplasma sel berwarna coklat.



Gambar 1. A. Imunoekspresi positif *chromogranin*, B. Imunoekspresi positif NSE, C. Imunoekspresi positif *synaptophysin*, D. Imunoekspresi positif Ki-67>20%. (Pembesaran 200x).

**DISKUSI**

**Karakteristik usia**

Insidensi karsinoma serviks berdasarkan WHO tumor serviks uteri (2014) merupakan penyebab kematian nomor dua pada wanita. Menurut data rekam medis di Rumah sakit Umum Pusat DR. Hasan Sadikin Bandung dari rentang waktu Januari 2010 sampai Maret 2016, insidensi karsinoma serviks menempati posisi urutan pertama. Insidensi berdasarkan usia dapat ditemukan pada semua usia dengan rentang usia 22 tahun sampai 87 tahun dan usia rerata adalah 50 tahun.<sup>1-3</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian lain seperti Kurman R.J (2014) dan Murakami R (2013) yang mengatakan bahwa insidensi karsinoma sel skuamosa berdasarkan usia rata-rata pasien adalah 50 tahun dan mempunyai rentang yang besar 24 sampai 80 tahun.<sup>1,6</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian ini, sebanyak 63% pasien berusia diatas 50 tahun dan usia rerata pasien adalah 52 tahun.<sup>1-15</sup>

**Chromogranin**

Penelitian mengenai ekspresi *chromogranin* ini banyak dilakukan pada tumor neuroendokrin. Penelitian-penelitian sebelumnya Gut P *et al.* (2016) menyatakan dalam penelitiannya, *chromogranin A* (CgA) adalah asam glikoprotein anggota keluarga granin yang secara eksklusif terdapat pada *dense core granules* dan berfungsi sebagai tempat penyimpanan hormon peptida dan katekolamin di seluruh sel endokrin dan sel-sel neuroendokrin. Merupakan penanda

tumor yang sangat bernilai meskipun mempunyai keterbatasan. Ekspresi *chromogranin* berhubungan dengan vesikel-vesikel sekretori yang terdapat pada sel-sel neuroendokrin. Keadaan yang dapat meningkatkan kadar CgA antara lain seperti penggunaan *proton pump inhibitor* pada keadaan penyakit *atrophic gastritis* dan gangguan fungsi ginjal. Keadaan penyakit lain yang juga dapat meningkatkan kadar gA antara lain: obat-obatan yang dapat meningkatkan asam lambung, *acute coronary syndrome*, sirosis hepatis, *sistemic rheumatoid*, *systemic lupus eritematosus*, hipertensi, gagal jantung. Peningkatan kadar CgA pada tumor neuroendokrin oleh karena aktivitas sekresi yang intensif dan CgA dapat meningkat secara signifikan oleh karena sel tumor yang telah metastasis dibandingkan sel tumor yang masih terbatas. Pasien dengan ditemukan adanya metastasis ke hepar mempunyai peningkatan konsentrasi CgA yang sangat signifikan jika dibandingkan dengan metastasis hanya di kelenjar getah bening. Peningkatan sensitivitas dan spesifisitas CgA adalah antara 60% sampai 100%.<sup>11</sup> Pada penelitian ini belum dilakukan uji diagnostik pada masing-masing penanda tumor *chromogranin* dan *synaptophysin* di servik uteri, tetapi dengan adanya gambaran proporsi masing-masing penanda tumor ini pada sediaan karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin dengan pola tumor neuroendokrin, kita dapat juga menggunakan penanda tumor *chromogranin* dan *synaptophysin* sebagai penentu tumor neuroendokrin yang diketahui sebagai penanda tumor yang baik dalam mengidentifikasi adanya *neurosecretory granules* pada tumor neuroendokrin. Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan penelitian pada organ seperti gastropankreas, kemungkinan organ tersebut adalah organ yang mempunyai fungsi sebagai penghasil hormon-hormon endokrin, sehingga penanda-penanda tumor tersebut dapat meningkat pada kadar yang tinggi. Pada penelitian sebelumnya juga dikatakan bahwa *chromogranin* dipengaruhi oleh pemakaian obat-obatan seperti *proton pump inhibitor* dan beberapa penyakit yang lain. Pada penelitian ini sudah dilakukan pemeriksaan status rekam medis di Pusat data RSUP Dr. Hasan Sadikin, tidak ditemukan adanya penyakit seperti yang dikemukakan di atas, sehingga dapat disimpulkan adanya imunoekspresi positif *chromogranin*

pada sampel tersebut disebabkan oleh karena sediaan merupakan tumor neuroendokrin.

### **Neuron specific enolase (NSE)**

*Neuron specific enolase* adalah enzim glikolitik yang dapat ditemukan neuron-neuron dan sel-sel neuroendokrin. NSE (2-phospho-D *glycerate hydrolase* atau *phosphophyruvat hidratase*) ini merupakan protein yang berfungsi secara aktif sebagai heterodimer yang merupakan kombinasi 3 sub unit  $\alpha$ ,  $\beta$  dan  $\gamma$ . Braga (2013) berdasarkan penelitiannya mengatakan, bahwa imunoekspresi NSE dapat ditemukan pada tumor neuroendokrin maupun yang bukan diferensiasi tumor neuroendokrin sebesar 23-60%. Imunohistokimia NSE dikatakan lebih sebagai penunjuk prognosis dibandingkan sebagai penanda untuk menunjukkan diferensiasi tumor neuroendokrin. Penanda tumor NSE ini mempunyai fungsi utama menentukan indeks prognosis yang buruk pada tumor neuroendokrin, berhubungan dengan aneuploidy, histopatologi derajat 3 (derajat tinggi) dan dapat menunjukkan imunoekspresi positif pada yang bukan tumor neuroendokrin.<sup>18</sup> Begitu pula dengan penelitian ini, bahwa seluruh kasus karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin dengan pola tumor neuroendokrin, menunjukkan NSE imunoekspresi positif sebesar 100%. Sehingga penanda NSE tidak dapat digunakan sebagai penanda yang terpercaya untuk menunjukkan tumor neuroendokrin. Kemungkinan lain walaupun sangat jarang, adanya percampuran antara karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin dengan tumor neuroendokrin bisa saja ditemukan.

### **Synaptophysin**

Ather (2013) dalam penelitiannya mengatakan bahwa *synaptophysin* adalah glikoprotein yang terekspresi pada membran *neurosecretory cell*, merupakan penanda tumor yang paling spesifik dari sel-sel. *Synaptophysin* dapat terdeteksi pada sel-sel endokrin dan berlokasi di vesikel membran sinaps kecil. Kasprzak (2012) mengatakan *synaptophysin* merupakan bagian integral mayor glikoprotein dari vesikel sinaps neuronal dan menunjukkan derajat perkembangan tinggi dari manusia. Merupakan penanda tumor yang paling tinggi sensitivitas dan spesifitasnya pada tumor neuroendokrin di paru. Penelitian yang dilakukan oleh Yeh (2014) menyatakan tumor neuroendokrin sering luput

diagnosis dengan karsinoma sel skuamosa hingga mencapai 12,5%.<sup>6</sup> Pada penelitian ini juga didapatkan adanya luput diagnosis tumor neuroendokrin sebanyak 37% pada sampel karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin dengan pola seperti tumor neuroendokrin. Hal ini menunjukkan bahwa kesalahan dalam menentukan jenis histopatologi pada penelitian ini lebih besar dibandingkan dengan penelitian oleh Yeh (2014), kemungkinan disebabkan pada sediaan karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin yang diperiksa secara HE, kurangnya disadari oleh adanya suatu tumor neuroendokrin. Hal ini juga disadari oleh karena adanya persamaan pola trabekula, padat, *rosset* dan *nested* yang dimiliki oleh karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin maupun pada tumor neuroendokrin sehingga hal ini sering luput. Tumor neuroendokrin walaupun sangat jarang dapat juga timbul bersamaan dengan karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin sering luput terdiagnosis. Pada penelitian ini *synaptophysin* yang imunoekspresi positif sebesar 10 (37%) dari 27 kasus. Hal ini berarti pada penelitian ini sampel yang didiagnosis karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin dengan pola tumor neuroendokrin adalah tumor neuroendokrin. *Synaptophysin* diketahui pada penelitian sebelumnya merupakan penanda tumor yang baik yang dapat ditemukan pada membran *neurosecretory* sel pada tumor neuroendokrin dan telah teruji secara validasi diorgan lain sebagai penanda tumor yang mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi, tetapi pada organ serviks ini belum dilakukan uji diagnostik, sehingga pada penelitian ini sebagai awal dari penelitian selanjutnya untuk uji validasi. Sampel yang nanti akan dijadikan penelitian uji diagnostik hendaknya dengan jumlah sampel yang besar sehingga uji diagnostik ini dapat dilakukan. Pada penelitian ini, sampel yang menunjukkan imunoekspresi positif terhadap *chromogranin*, NSE dan *synaptophysin* diyakini adalah tumor neuroendokrin. Sampel tersebut sebagian besar menunjukkan pola pertumbuhan trabekula diikuti oleh *nested* dan *Rosset*. Sampel yang imunoekspresi positif terhadap *chromogranin* sebesar 13 sampel menunjukkan gambaran seperti trabekular, padat dan *nested*, di mana mempunyai persamaan pola dari 10 sampel yang imunoekspresi positif terhadap *synaptophysin*. Seluruh sampel yang imunoekspresi negatif mempunyai pola seperti padat

dan *nested*. Sehingga dapat dikatakan bahwa pada sampel penelitian ini, mempunyai persamaan pola pertumbuhan pada tumor neuroendokrin dan karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin yaitu pola trabekula, padat dan *nested*, walaupun ada juga 1 sampel dengan pola seperti *rosset*. Hal ini dapat mengakibatkan pada sediaan secara HE luput terdiagnosis sebagai tumor neuroendokrin.

**Proliferasi sel (Ki-67)**

Inwald (2014) dan beberapa penelitian lain menyatakan bahwa Ki-67 adalah antibodi monoklonal Ki-67. Sering berhubungan dengan parameter histopatologi dan berpengaruh secara jelas terhadap gradasi tumor.<sup>1-3</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian ini, bahwa dari 27 sampel, secara histopatologi karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin dengan pola tumor neuroendokrin secara keseluruhan adalah tumor ganas dengan derajat tinggi ditandai dengan seluruh sampel yang imunoekspresi positif pada Ki-67 >20%.

**KESIMPULAN**

Terdapat 10 sampel (37%) yang merupakan tumor neuroendokrin dengan derajat tinggi (Ki-67 >20%) dari 27 sampel karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin dengan pola tumor neuroendokrin yaitu sampel yang menunjukkan imunoekspresi positif pada *chromogranin* dan *synaptophysin*.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. WHO Classification Tumours Female Reproductive Organs. Kurman RJ, Carcangiu M, Herrington, Young H editors. Tumours of the uterine cervix. 4<sup>th</sup> Edition. Lyon: 2014. p. 196-8.
2. Witkiewicz AK, Wright TC, Ferenczy A, Ronnett BM, Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Dalam: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Carcinoma and Other Tumors of the Cervix. 6. Edisi. USA: Springer; 2011. p. 253-95.
3. Clement P, Young RH. Atlas of gynecologic surgical pathology. 3<sup>th</sup> Edition. London: Elsevier; 2014. p. 112-9.
4. Edward C. Klatt M. Robbins and Cotran Atlas of Pathology. 3. Edisi. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 523-5.

5. Rosai J. Female Reproductive System (Cervix). Dalam: Ra A, editors. 2. Edisi. London: Elsevier; 2011. p. 1448-56.
6. Yeh YC, Chou TY. Neuroendocrine tumors: Study of 90 cases focusing on clinicopathological characteristics, immunophenotype, preoperative biopsy and frozen section diagnoses. J Surg Oncol. 2014;109:280-6.
7. McCluggage WG, Tidy J, Smith JHF. Cellular Pathology of Glandular Lesions and Uncommon Neoplasms of the Cervix. Edisi. UK: Springer; 2015.p.113-7.
8. Foley OW, Bradford LS, Carmen MGd. Uncommon Gynecologic Cancers. Dalam: Carmen MGd, Young RH, editors. 2. Edisi. Boston, MA,USA: Wiley Black Wheel; 2015. p. 217-9.
10. Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A society of gynecologic oncology (SGO) clinical document. Gynecol Oncol. 2011; 122: 190-8.
11. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Baczyk M. Chromogranin A unspecific Neuroendocrine Marker. Clinical Utility and Potential Diagnostic Pitfall. Arch Med Schi. 2016; 12: 1-9.
12. Cluggage W, Tidy J, Smith JF. Cellular Pathology of Glandular Lesions and Uncommon Neoplasms of Cervix. Other Neoplasms. Edisi. London: Springer-Verlag; 2014. p. 113-8.
13. Yalcin S, Oberg K. Neuroendocrine Tumours. Edisi. Berlin: Springer-Verlag GmbH; 2015.
14. Rare cancers of the cervix, vulva and vagina. Dalam: Marcela G dc, H.young R, Schorge JO, Birrer MJ, editors. Uncommon Gynecologic Cancer. Edisi. USA: Wiley Blackwell; 2015.
15. Murakami R, Kou L, Date K, Nakayama H. Advanced composite of large cell neuroendocrine carcinoma and squamous cell carcinoma: A case report of uterine cervical cancer in a virgin woman. Hindawi Publishing Corporation. 2013; 2: 4-7.
16. Majhi U, Murhekar K, Sundersingh S, Srinivasan V. Basaloid squamous cell carcinoma of cervix showing neuroendocrine differentiation. Oncol Lett. 2015; 10: 2015-20.

17. Ikezono, Koga. High expression of putative cancer stem cell marker in neuroendocrine tumors. *Onkol Lett.* 2015; 9: 1-5.
18. Braga F, Feraro S. Biological variation of neuroendocrine tumor markers chromogranin A and neuron specific enolase. *Clin Biochem.* 2015; 46: 148-51.