

KARYA AKHIR

**EKSPRESI CHROMOGRANIN A DAN SYNAPTOPHYSIN DALAM
MENDETEKSI NEUROENDOKRIN NEOPLASMA PADA
ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL HIGH GRADE**

**THE EXPRESSION OF CHROMOGRANIN A AND SYNAPTOPHYSIN IN
DETECTING NEUROENDOCRINE NEOPLASMA AT HIGH GRADE
COLORECTAL ADENOCARCINOMA**

NAMA:

GUSTI DEASY WILDA ARIANI

C075171003



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**EKSPRESI CHROMOGRANIN A DAN SYNAPTOPHYSIN DALAM
MENDETEKSI NEUROENDOKRIN NEOPLASMA PADA
ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL HIGH GRADE**

KARYA AKHIR

Sebagai salah satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp 1)

Program Studi

Ilmu Patologi Anatomi

Disusun dan diajukan oleh:

GUSTI DEASY WILDA ARIANI

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

KARYA AKHIR

EKSPRESI CHROMOGRANIN A DAN SYNAPTOPHYSIN DALAM MENDETEKSI NEUROENDOKRIN NEOPLASMA PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL HIGH GRADE

Disusun dan diajukan oleh :
dr. Gusti Deasy Wilda Ariani
C075171003

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis
Program Studi Ilmu Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 13 Agustus 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



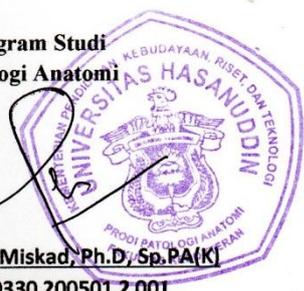
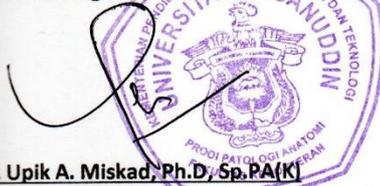
dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K)
NIP. 19740330 200501 2 001

Pembimbing Pendamping



dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA
NIP. 19770409 200212 1 002

**Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Anatomi**



dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K)
NIP. 19740330 200501 2 001

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Gusti Deasy Wilda Ariani

NIM : C075171003

Program Studi : Ilmu Patologi Anatomi

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2021

Yang menyatakan,



Gusti Deasy Wilda Ariani

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil ‘aalamiin atas segala nikmat yang telah Allah SWT berikan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Karya akhir ini disusun sebagai salah satu bagian dari Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) untuk Program Studi Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Dalam penelitian dan penulisan tesis ini, penulis mendapat sangat banyak bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **dr. Upik Anderiani Miskad, Ph.D,Sp.PA(K)** sebagai pembimbing pertama yang selalu tulus membimbing dan mendorong penulis, serta menyempatkan diri untuk memberikan bimbingan ditengah kesibukannya sebagai Ketua Program Studi Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, hingga penyusunan tesis dapat diselesaikan dengan baik.
2. **dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, SpPA** sebagai pembimbing kedua atas segala perhatian dan bimbingannya yang tidak pernah bosan memberikan masukan dalam penelitian ini, ditengah kesibukannya sebagai Kepala Departemen Program Studi Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
3. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM** yang selalu menyempatkan diri untuk membimbing dan membantu penulis dalam metodologi penelitian.
4. **Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D, SpPA(K)** sebagai salah satu penguji dalam penelitian ini yang telah memberikan waktu dan ilmunya sehingga penelitian ini menjadi lebih aplikatif.
5. **dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K)** sebagai salah satu penguji dalam penelitian ini yang juga telah memberikan waktu, ilmu dan masukan- masukannya sehingga penelitian ini menjadi lebih baik.

6. Seluruh staf pengajar di bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dr. Gunawan Arsyadi, SpPA(K), Prof. Dr. dr. Johanna M. Kandouw, SpPA(K), dr. Cahyono Kaelan, Ph.D., SpPA(K),SpS., dr. Mahmud Ghaznawie, Ph.D., SpPA(K), dr. Truly D. Dasril, Sp.PA(K), dr. Ni Ketut Sungowati, SpPA(K), Dr. dr. Gatot S. Lawrence, SpPA(K), FESC., Dr. dr. Berti J. Nelwan, M.Kes,SpPA(K),Sp.F,DFM, Dr. dr. Rina Masadah, M.Phill,SpPA(K),DFM, dr. Juanita, SpPA, MKes,SpPA, dr. Ruth Norika Amin, M.Kes,SpPA, dr. Immeldy P, SpPA, dr. Andi Visi Kartika, dan terkhusus dr. Jeni Poniman, SpPA dan dr. Rusdina Bte Ladju, Ph.D. atas bimbingan selama penulis menjalani pendidikan maupun dalam penyusunan tesis ini.
7. Seluruh teman sejawat residen Patologi Anatomi khususnya dr. Dzul Ikram, dr Riadi, dr. Miswani, dr. Aisyah, dr. Nurwachida, dr. Astuti, dr. Mutmainah, dr. Vivi, dr. Norsikawaty, dr Lidya, dan senior-senior dr. Anggrainy Iwisara, SpPA dan dr Syifa, SpPA, dr. Haslindah Dahlan, SpPA, dr Nursakti Hamzah, Sp.PA, dr Sharon SpPA, dr Faturrahman, SpPA, dan dr Adhe Sp.PA atas semua bantuan, dukungan, doa, dan persaudaraan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan hingga menyelesaikan tesis ini.
8. Seluruh teknisi dan pegawai laboratorium Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Laboratorium Sentra Diagnostik Patologia Makassar, dan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
9. Kedua orang tua, **Gusti Syaiful Azwar**, BA dan **Hj. Mahdalena** yang senantiasa mendoakan, mendukung, dan menjadi penyemangat utama bagi penulis. Kepada keluarga besar terutama Gusti Puspa Nadia Wardhani, ST., Pahrulliansyah, ST., Gusti Muhammad Lazwardi, Hilma Yudisa dan Raisya Nur Aziza terimakasih tak terhingga atas doa, dukungan, kasih sayang sehingga semuanya dapat dilewati dengan baik.
10. Teruntuk Ananda tersayang **Muhammad Luthfi Marwan Thamrin**, terimakasih sudah sabar dan selalu mendoakan yang terbaik.

11. Semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak dapat disebutkan satu per satu. Penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu patologi anatomi di masa yang akan datang.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa dalam karya akhir ini terdapat berbagai keterbatasan dan kekurangan, dan oleh sebab itu maka segala saran dan kritik guna penyempurnaan karya akhir ini akan kami terima dengan tangan terbuka. Semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu patologi anatomi.

Makassar, Agustus 2021



Gusti Deasy Wilda Ariani

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL	
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGESAHAN	
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	i
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	v
ABSTRACT	viii
ABSTRAK	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	4
I.3.1. Tujuan Umum	4
I.3.2. Tujuan Khusus	5
I.4. Manfaat penelitian	5
I.4.1. Manfaat Praktis dan klinis	5
I.4.2. Manfaat Akademis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Anatomi dan Histologi Kolorektal	6
II.2. Jenis Kanker Kolorektal	9
II.3 Sistem Grading Adenokarsinoma Kolorektal	9
II.4. Epidemiologi NET	10
II.5. Etiologi dan Faktor Risiko	11
II.6. Gejala	12
A. Tumor neuroendokrin fungsional	12
B. Tumor neuroendokrin non-fungsional	12
II.7. Klasifikasi	13

II.8. Histopatologi	15
II.9. Patofisiologi	19
II.10. Prognosis	21
II.11. Terapi	22
II.12. Cromogranin A	23
II.13. Fungsi Biologi Cromogranin A	26
II.14. Cromogranin A Sebagai Tumor Marker	27
II.15. Synaptofisin	29
BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP	31
III.1. Kerangka Teori	31
III.2. Kerangka Konsep	32
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	33
IV.1. Desain Penelitian	33
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	33
IV.3. Populasi Penelitian	33
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	33
IV.5. Perkiraan Besar Sampel	34
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	34
IV.6.1. Kriteria Inklusi	34
IV.6.2. Kriteria Eksklusi	34
IV.7. Cara Kerja	35
IV.7.1. Alokasi Subyek	35
IV.7.2. Prosedur Pelaksanaan Laboratorium	35
a. Pewarnaan Hematokslin-Eosin	35
b. Pewarnaan Imunohistokimia	37
IV.8. Interpretasi Hasil Imunohistokimia	38
IV.9. Defenisi Operasional dan Kriteria Objektif	38
IV.9.1. Defenisi Operasional	38
IV.9.2. Kriteria Objektif	40
IV.10. Pengolahan dan Analisa Data	41
IV.11. Alur Penelitian	42

IV.12. Personalia Penelitian	43
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	44
V.1. Hasil Penelitian	44
V.1.1. Jumlah sampel	44
V.1.2. Karakteristik Sampel	49
V.2. Pembahasan	55
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	65
VI.1. Kesimpulan	65
VI.2. Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66
DAFTAR LAMPIRAN	73
DAFTAR TABEL	79
DAFTAR GAMBAR	80
DAFTAR ARTI LAMBANG & SINGKATAN	81

ABSTRACT

Background. Neuroendocrine neoplasm (NEN) is an epithelial cell neoplasm that can give a histopathological appearance resembling high-grade colorectal adenocarcinoma. Immunohistochemical assays with specific neuroendocrine markers of chromogranin A and synaptophysin are required to establish a definite diagnosis of NEN. The aim of this study was to determine whether there is an expression of chromogranin A and synaptophysin which indicates the presence of neuroendocrine neoplasms in samples that have been diagnosed as high grade colorectal adenocarcinoma.

Materials and methods. A study of the expression of chromogranin A and synaptophysin in paraffin blocks from biopsy and tissue surgery result from 71 samples of colorectal tumor specimens diagnosed with high grade colorectal adenocarcinoma. Descriptive and univariate analyses was used to assess the results of the study amount of chromogranin A, synaptophysin, and sample characteristics.

Results. We discovered eight (8) samples (11.3%) were NEN from 71 previously diagnosed samples as high-grade colorectal adenocarcinoma using immunohistochemical assay using neuroendocrine markers, namely chromogranin A and synaptophysin.

Conclusion. The final diagnosis obtained from 8 samples diagnosed as NEN were Neuroendocrine tumor (NET) G1, G2, and G3, respectively 1.4% and LCNEC 7.1% based on the specific neuroendocrine markers of chromogranin A and synaptophysin

Keywords: Chromogranin A, synaptophysin, colorectal neuroendocrine neoplasm

ABSTRAK

Latar belakang. Neoplasma neuroendokrin (NEN) merupakan neoplasma sel epitel yang dapat memberikan gambaran histopatologi menyerupai adenokarsinoma kolorektal *high grade*. Pemeriksaan imunohistokimia dengan penanda neuroendokrin spesifik yaitu chromogranin A dan synaptophysin diperlukan untuk menegakkan diagnosis pasti suatu NEN. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat ekspresi chromogranin A dan synaptophysin yang menunjukkan adanya neoplasma neuroendokrin pada sediaan yang telah didiagnosa sebagai adenokarsinoma kolorektal *high grade*.

Bahan dan metode. Dilakukan penelitian ekspresi chromogranin A dan synaptophysin pada blok parafin hasil biopsi dan operasi jaringan dari 71 sampel spesimen tumor kolorektal yang didiagnosis dengan adenokarsinoma kolorektal *high grade*. Analisis deskriptif dan univariat digunakan untuk menilai hasil penelitian jumlah chromogranin A, synaptophysin, dan karakteristik sampel.

Hasil. Didapatkan delapan (8) sampel (11,3%) adalah NEN dari 71 sampel yang sebelumnya didiagnosis sebagai adenokarsinoma kolorektal *high grade* menggunakan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan penanda neuroendokrin, yaitu chromogranin A dan synaptophysin.

Kesimpulan. Diagnosis akhir yang diperoleh dari 8 sampel yang didiagnosis NEN adalah Neuroendocrine tumor (NET) G1, G2, dan G3 masing-masing 1,4% dan LCNEC 7,1% berdasarkan penanda neuroendokrin spesifik chromogranin A dan synaptophysin.

Kata kunci: Chromogranin A, synaptophysin, neoplasma neuroendokrin kolorektal

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Tumor neuroendokrin atau *neuroendocrine neoplasma* (NEN) merupakan neoplasma sel epitel yang terdiri atas proliferasi sel yang mempunyai karakteristik seperti sel saraf namun menghasilkan produk hormon amina dan/atau peptide dan bersifat fungsional atau non-fungsional. Sel-sel neuroendokrin di saluran gastrointestinal (GI) merupakan sistem endokrin terbesar dalam tubuh. Selain berfungsi sebagai sel endokrin, mereka memiliki efek autokrin dan parakrin.

(Haggard & Boushey, 2009), (Taal & Visser, 2004).

Insiden NEN dilaporkan 2,5-5 per 100.000 populasi per tahun di negara maju seperti Amerika Serikat, Inggris dan negara lain di Eropa. Sedangkan di Asia dilaporkan 2,2 per 100.000 populasi (Taal & Visser, 2004). Di Indonesia belum didapatkan data akurat mengenai kejadian NET.

Berdasarkan analisis database dari *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)* didapatkan insiden tumor neuroendokrin di sistem gastroenteropancreatikus di Amerika Serikat dari tahun 2000-2012 adalah 3,56/100.000 jiwa. Insiden yang lebih rendah terjadi Eropa berdasarkan RARECAREnet project periode 2000-2007 yaitu 1,7/100.000 jiwa/tahun (Amersi et al., 2005).

Salah satu diagnosa banding dari neuroendokrin neoplasma adalah adenokarsinoma yang merupakan jenis terbanyak lebih dari 90% karsinoma kolorektal. Karsinoma kolorektal adalah tumor ganas epitelial yang timbul pada kolon dan/ atau rektum (Fleming et al., 2012).

Grading kanker kolorektal didasarkan pada pembentukan kelenjar: tumor *low grade* (untuk pembentukan diferensiasi baik hingga sedang) dan tumor *high grade* (untuk diferensiasi buruk). Grading didasarkan pada komponen yang paling tidak terdiferensiasi (NagArends MJ, Odze RD, 2019).

Beberapa adenokarsinoma kolorektal diferensiasi buruk menunjukkan diferensiasi sel neuroendokrin (NE) di beberapa bagian tumor namun, tidak mudah untuk mendiagnosis diferensiasi sel neuroendokrin secara rutin dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) (Shinji et al., 2006). Beberapa kasus *Large Cell Neuroendocrine Carcinoma* (LCNEC) sulit dibedakan dari adenokarsinoma yang berdiferensiasi buruk dengan pola pertumbuhan yang solid (Takizawa et al., 2015), sehingga perlu pewarnaan khusus.

Untuk menegakkan diagnosis pasti suatu NET perlu pemeriksaan imunohistokimia dengan marker neuroendokrin. Pemeriksaan imunohistokimia bertujuan selain untuk penegakan diagnosis juga untuk penilaian prognosis serta terapi (Kalhan & Rees, 2008), (Duan & Mete, 2016).

Saat ini, berbagai macam penanda neuroendokrin telah banyak digunakan untuk mengidentifikasi neurosekretori granula pada tumor neuroendokrin seperti chromogranin A, Neuron Specific Enolase (NSE), dan synaptophysin, serta Ki-67 untuk menentukan derajat tumor. Penanda tumor neuroendokrin tereksresi pada neurosekretori granula yang terdapat di sitoplasma neuroendokrin. Chromogranin A adalah asam glikoprotein yang secara eksklusif tereksresi pada *dense core granules secretory* di sel normal atau sel-sel neuroendokrin. Synaptophysin adalah glikoprotein yang merupakan bagian dari membran neurosekretori sel dapat terlihat dengan antibodi monoclonal (Sy38). Sy38 ini sangat efektif untuk mengidentifikasi sel-sel tumor neuroendokrin (Pertiwi et al., 2019). Tumor neuroendokrin lebih sering menunjukkan gejala yang tidak spesifik, sehingga pasien dapat mengalami keterlambatan dalam diagnosis dan sering salah didiagnosis secara klinis. Akibatnya pasien sering datang sudah dengan stadium lanjut bahkan sudah mengalami metastasis (Al-risi & Al-essry, 2017), (Gut et al., 2016), (Crabtree & Miele, 2016). Identifikasi secara morfologis dengan cermat sangat penting dalam menghasilkan diagnosis yang tepat dan menjadi penanganan yang optimal bagi pasien. Aspek yang paling kritis dalam mendiagnosis NET adalah mengenali morfologi tumor yang memiliki kemungkinan sebagai suatu tumor neuroendokrin, kemudian mengenali tumor yang berpotensi agresif pada tumor yang berdiferensiasi buruk. Hal ini dapat dilakukan dengan mengintegrasikan secara tepat dan benar aspek morfologis dan tingkat

proliferasi tumor. Penegakan diagnosis NET membutuhkan penilaian komprehensif antara penilaian secara morfologis melalui pulasan HE dan imunohistokimia. Pasien yang didiagnosis NET akan ditangani secara spesifik. Berbeda dengan regimen yang digunakan untuk keganasan saluran cerna lain seperti adenokarsinoma (Ening, 2019).

Berpijak dari realitas di atas, peneliti bermaksud melakukan penelitian mengenai ekspresi chromogranin A dan synaptophysin dalam mendeteksi neoplasma neuroendokrin pada adenokarsinoma kolorektal high grade. Penelitian ini belum pernah dilakukan di Makassar.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut di atas maka dirumuskan suatu pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Bagaimana ekspresi chromogranin A dan synaptophysin yang menunjukkan adanya neoplasma neuroendokrin pada sediaan yang telah didiagnosa sebagai adenokarsinoma kolorektal high grade?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui apakah terdapat ekspresi chromogranin A dan synaptophysin yang menunjukkan adanya neoplasma neuroendokrin pada sediaan yang telah didiagnosa sebagai adenokarsinoma kolorektal high grade.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi chromogranin A yang menunjukkan adanya neoplasma neuroendokrin pada sediaan yang telah didiagnosa sebagai adenokarsinoma kolorektal high grade.
2. Mengetahui ekspresi synaptophysin yang menunjukkan adanya neoplasma neuroendokrin pada sediaan yang telah didiagnosa sebagai adenokarsinoma kolorektal high grade.
3. Mendeteksi neoplasma neuroendokrin pada sediaan yang telah didiagnosa sebagai adenokarsinoma kolorektal high grade.

I.4. Manfaat penelitian

I.4.1. Manfaat Praktis dan klinis

Dengan mengetahui ekspresi chromogranin A dan synaptophysin pada neoplasma neuroendokrin diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam menentukan akurasi diagnosis dan penentuan terapi pada neoplasma neuroendokrin kolorektal.

I.4.2. Manfaat Akademis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

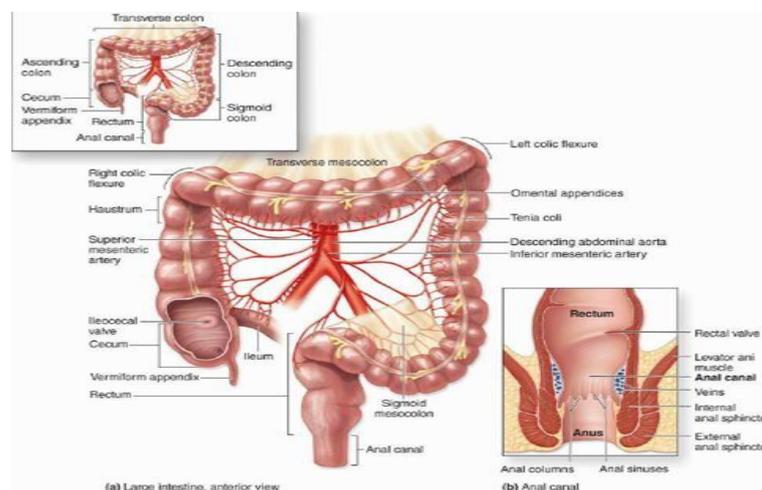
II.1. Anatomi dan Histologi Kolorektal

Usus besar (kolorektal) merupakan bagian akhir dari traktus gastrointestinal memanjang dari ileum terminal ke kanalis anus dengan panjang 1 - 1,5 meter yang dibagi menjadi beberapa regio, yaitu saekum, kolon ascendens, kolon transversum, kolon descendens dan kolon sigmoid. Sigmoid bersambungan dengan rektum, yang berakhir pada kanalis anus (Goldblum, 2018), (DiFiore's, 2008).

Saekum merupakan kantong berongga yang berawal dari segmen proksimal kolon kanan. Ukurannya 6 cm hingga 9 cm dan diliputi oleh peritoneum (Frederick L, Greene C, 2013). Diantara ileum dan sekum terdapat katup ileosekal berupa otot spingter yaitu penebalan muskularis mukosa. Adanya katup ini dapat mencegah isi kolon kembali ke usus halus (D, Cui, J, Naftel, 2011). Kolon ascendens berukuran panjang sekitar 12-20 cm dengan permukaan posteriornya (maupun kolon descendens) hanya memiliki sedikit peritoneum sehingga kontak langsung dengan retroperitoneum. Sebaliknya, permukaan anterior dan lateral dari kolon ascendens (dan kolon descendens) memiliki serosa dan berada intraperitoneal. Fleksura hepatica menghubungkan kolon ascendens dengan kolon transversum melewati hanya bagian inferior ke hepar dan anterior ke duodenum (Frederick L, Greene C, 2013).

Kolon transversum sepenuhnya intraperitoneal, tampak melintang, dimulai dari flexura hepatis sampai pada fleksura lienalis dengan ukuran sekitar 45 cm. Fleksura hepatis menghubungkan kolon asenden dan kolon transversum melalui bagian bawah hepar dan bagian anterior duodenum (Gordon Hutchins 2013).

Kolon desenden melewati fleksura lienalis, menurun ke arah pelvis dengan ukuran panjang sekitar 22-30 cm. Kolon kembali lagi menjadi sepenuhnya intraperitoneal di kolon sigmoid yang berbentuk huruf “S” berukuran panjang sekitar 40 cm. Rektum merupakan bagian terminal usus besar yang terletak ekstraperitoneal di dalam pelvis posterior, mulai dari vertebra sakral ketiga dan meluas ke anal kanal dengan ukuran panjang sekitar 12-15 cm (Gordon Hutchins 2013).

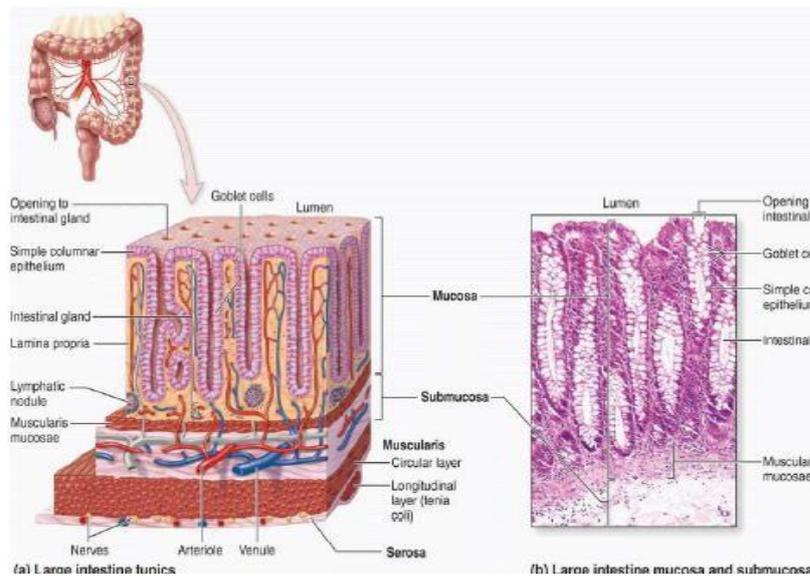


Gambar 1. Anatomi kolorektal (Mescher 2013)

Histologi dinding usus besar terdiri dari empat lapisan (Mescher 2013)

1. Lapisan mukosa, terutama mengandung kelenjar intestinal tubular yang berada hingga ke muskularis mukosa, dilapisi oleh sel-sel goblet dan sel absortif dengan sejumlah kecil sel-sel neuroendokrin. Sel-sel absortif kolumnar atau kolonosit memiliki mikrovili yang iregular dan ruang interselular yang berdilatasi untuk absorpsi cairan yang aktif. Sel-sel goblet yang memproduksi mukus lubrikan menjadi lebih banyak di sepanjang kolon dan rektum. *Stem cell* epitelial berada ada sepertiga bawah setiap kelenjar. Sel neuroendokrin berbentuk piramid, eosinofilik, atau clear terletak di sepanjang membran basal. Butiran eosinofilik dapat terlihat dan didistribusikan secara difus ke seluruh sel atau di lokasi subnuklear.
2. Lapisan submukosa, memiliki vaskularisasi yang baik.
3. Lapisan muskularis, memiliki lapisan sirkuler yang khas, dengan otot longitudinal luar hanya ada pada tenia coli.
4. Lapisan serosa, dengan adventitia pada rektum.

Pada kanalis anal, epitel kolumnar yang melapisi rektum berubah menjadi epitel skuamous berlapis dari kulit anus. Di dekat anus, lapisan sirkular dari muskularis rektum membentuk spinkter anus interna, dengan kontrol selanjutnya oleh otot striae dari spinkter anus eksterna.



Gambar 2. Histologi kolorektal yang menunjukkan empat lapisan dinding usus besar (Mescher 2013)

II.2. Jenis Kanker Kolorektal

Menurut jenis histopatologinya, kanker kolorektal memiliki berbagai macam jenis. Lebih dari 90% karsinoma kolorektal adalah adenokarsinoma. Karsinoma kolorektal jenis lainnya yang lebih jarang meliputi karsinoma neuroendokrin, sel skuamous, sel spindel dan undifferentiated carcinoma (Fleming et al., 2012).

II.3. Sistem Grading Adenokarsinoma Kolorektal

Grading kanker kolorektal didasarkan pada pembentukan kelenjar: tumor *low grade* (untuk pembentukan diferensiasi baik hingga sedang) dan tumor *high grade* (untuk diferensiasi buruk). Grading didasarkan pada komponen yang paling tidak terdiferensiasi (NagArends MJ, Odze RD, 2019).

Menurut pedoman WHO Klasifikasi Tumor Sistem Pencernaan (Bosman et al. 2010), adenokarsinoma dinilai bentukan kelenjar yang terbentuk sempurna dilihat secara histologis dan diklasifikasikan menjadi:

- Karsinoma berdiferensiasi baik. Lebih dari 95% tumor terdiri dari kelenjar yang berbentuk teratur, kistik, atau tubular dengan lumina terlihat. Sel-sel tumor berbentuk kuboid atau kolumnar dengan sitoplasma eosinofilik atau clear yang bervariasi. Inti vesikular dengan pola kromatin kasar.
- Diferensiasi sedang. Kelenjar menyusun 50-95% tumor. Sel-sel tumor di daerah non-glandular tersusun dalam kelompokkan tidak teratur atau sarang padat. Pada area glandular dapat berbentuk cribriform atau menunjukkan banyak inti yang bertingkat.
- Diferensiasi buruk adalah gambaran kelenjar kurang dari 50% dari massa tumor. Sebagian besar sel neoplastik tersusun padat, lembaran, sarang, atau *cords*. Sel-sel tumor menunjukkan pleomorfisme yang cukup besar. Sel tunggal yang menginvasi jaringan yang berdekatan juga dapat ditemukan dan dapat menunjukkan morfologi *signet ring cell* (Neuman & Genta, 2013).

II.4. Epidemiologi NET

Penelitian epidemiologi terkini mengenai kejadian NET, memperlihatkan kecenderungan peningkatan insiden yang signifikan seperti yang didapatkan dari register kanker di Amerika Serikat oleh National cancer Institute *Surveillance, Epidemiology and End Results*

(SEER) sebanyak lima kali lipat pada periode antara tahun 1973 sampai 2004 maupun penelitian di Eropa (Lawrence et al., 2011), (Costa & Gumz, 2013). Hal ini diperkirakan sebagai akibat peningkatan kewaspadaan para klinisi, penggunaan tes topografik yang semakin populer (misal: screening dengan endoskopi), sensitivitas analisa imunohistokimia (misal: chromogranin A) dan pemeriksaan diagnostik radiologis yang kian komprehensif (Lawrence et al., 2011), (Hauso et al., 2008). Angka kejadian NET lebih tinggi pada laki-laki dibanding wanita dan biasanya pada pasien berusia 65 tahun saat didiagnosis (Shah & Nalamati, 2015).

Sel-sel NE didistribusikan di seluruh tubuh manusia, termasuk saluran gastrointestinal (GI), pankreas, paru-paru, tiroid, kelenjar adrenal dan organ lainnya. Saluran GI memiliki populasi terbesar sel NE. Pada tahun 2003, Modlin dkk melaporkan kejadian NETs dalam saluran GI adalah 2,5-5 kasus per 100.000 populasi setiap tahun. Laki-laki lebih sering terkena dibandingkan perempuan, dengan proporsi 1,8: 1. Di kolon, NET lebih sering ditemukan di rektum (54%), kemudian di sekum (20%), kolon sigmoid (7,5%), kolon rektosigmoid (5,5%) dan kolon ascendens (5%) (Ni et al., 2010).

II.5. Etiologi dan Faktor Risiko

Belum diketahui penyebab dari tumor neuroendokrin di lokasi kolon dan rektum. Penelitian meta-analisis menyebutkan adanya pengaruh genetik, merokok, konsumsi alkohol dan peningkatan indeks massa tubuh terhadap risiko terjadinya NET (NagArends MJ, Odze RD, 2019).

II.6. Gejala

Gejala klinis yang mungkin timbul dibedakan berdasarkan tipe tumor dan sifat fungsional atau non-fungsional (Ening, 2019).

A. Tumor Neuroendokrin Fungsional

Tumor neuroendokrin fungsional akan mengekskresi hormon, yang dapat menimbulkan gejala klinis terkait efek dari hormon tersebut. Kategori fungsional didasarkan pada adanya gejala klinis yang muncul akibat hormon, dan bukan pada adanya ekspresi hormon tertentu pada pulasan imunohistokimia. Manifestasi klinis akan bervariasi, tergantung pada lokasi dan tipe tumor.

B. Tumor Neuroendokrin Non-fungsional

Tumor neuroendokrin non-fungsional tidak diasosiasikan dengan gejala yang disebabkan oleh hormonal sehingga gejala yang timbul disebabkan oleh tumor itu sendiri, karena sifat NET indolen, banyak pasien tidak menunjukkan gejala pada tahap awal, atau datang dengan hanya gejala samar dan yang paling umum seperti nyeri perut, penurunan berat badan, jaundice dan gejala obstruksi saluran cerna seperti konstipasi dan buang air besar berdarah (Ening, 2019).

II.7. Klasifikasi

Neoplasma neuroendokrin pada kolon dan rektum diklasifikasikan dan dinilai menurut WHO 2019.

Table 1.01 Classification and grading criteria for neuroendocrine neoplasms (NENs) of the GI tract and hepatopancreatobiliary organs

Terminology	Differentiation	Grade	Mitotic rate ^a (mitoses/2 mm ²)	Ki-67 index ^a
NET, G1		Low	< 2	< 3%
NET, G2	Well differentiated	Intermediate	2–20	3–20%
NET, G3		High	> 20	> 20%
NEC, small cell type (SCNEC)	Poorly differentiated	High ^b	> 20	> 20%
NEC, large cell type (LCNEC)			> 20	> 20%
MINEN	Well or poorly differentiated ^c	Variable ^c	Variable ^c	Variable ^c

Tabel 1. Klasifikasi dan kriteria grading untuk neoplasma neuroendokrin dari traktus gastrointestinal dan hepatopancreatobilier (NagArends MJ, Odze RD, 2019).

Secara garis besar NEN dapat dibedakan menjadi tumor neuroendokrin dan karsinoma neuroendokrin (Ening, 2019).

Tumor neuroendokrin atau *neuroendocrine tumor* (NET) adalah tumor neuroendokrin dengan sel-sel yang berdiferensiasi dengan baik, sehingga morfologi sel dan profil imunohistokimianya sulit dibedakan dari sel endokrin saluran cerna normal.

Karsinoma neuroendokrin atau *neuroendocrine carcinomas* (NEC) adalah tumor neuroendokrin yang tidak terdiferensiasi dengan baik, bersifat ganas dan terdiri dari sel-sel dengan ukuran yang bervariasi, kecil

ataupun besar, dikenal dengan *small cell* NEC (SCNEC) dan *large cell* (LCNEC).

Mixed neuroendocrine – non-neuroendocrine neoplasm (MINEN) adalah klasifikasi tumor yang memiliki kedua komponen (neuroendokrin dan non-neuroendokrin) yang masing-masing $\geq 30\%$ dari komponen neoplasma. (NagArends MJ, Odze RD, 2019).

Kolon dan Rektum	
Tumor primer (T)	
TX	Tumor primer tidak bisa dievaluasi
TO	Tidak ada bukti adanya tumor primer
T1	Tumor menginvasi lamina propria atau submukosa, berukuran ≤ 2 cm
T1a	Tumor berukuran < 1 cm
T1b	Tumor berukuran 1-2 cm
T2	Tumor menginvasi lapisan muskularis propria, berukuran >2 cm
T3	Tumor menginvasi subserosa atau jaringan perikolon atau perirektal non-peritoneal
T4	Tumor menyebabkan perforasi peritoneum visceral (serosa) atau menginvasi organ atau struktur di sekitarnya
Kelenjar Getah Bening	
NX	Kelenjar limfe regional tidak bisa dievaluasi
N0	Tidak ada metastasis ke kelenjar limfe regional
N1	ada metastasis pada kelenjar limfe regional
Metastasis jauh	
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Ada metastasis jauh
M1a	Hanya metastasis ke hepar
M1b	Hanya metastasis ke ekstrahepatik
M1c	Metastasis hepar dan ekstrahepatik

Tabel 2. Klasifikasi TNM untuk tumor neuroendokrin pada organ kolorektal (Ening, 2019)

Kolon dan Rektum			
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2	N0	M0
Stage IIB	T3	N0	M0
Stage IIIA	T4	N0	M0
Stage IIIB	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

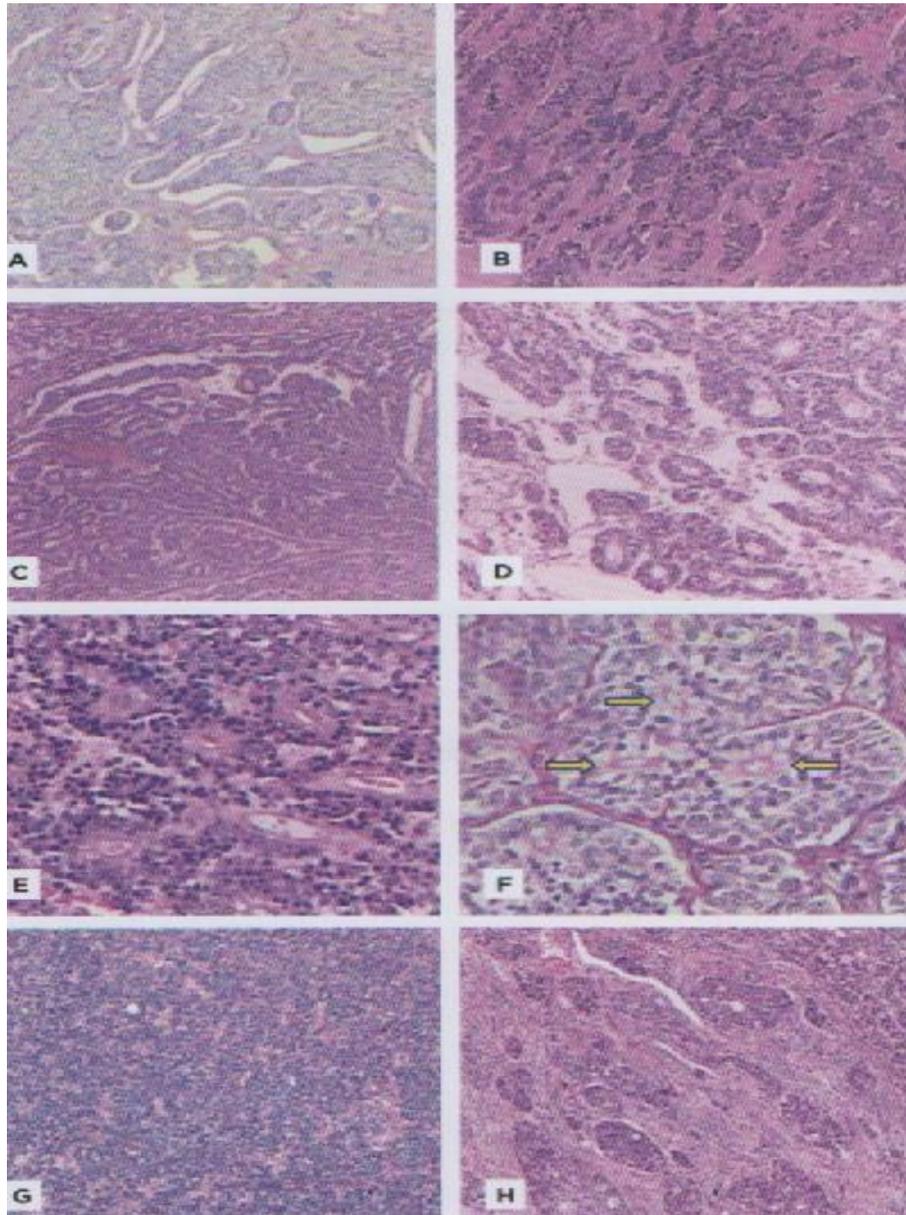
Tabel 3. Stage tumor neuroendokrin pada kolon dan rektum (Ening, 2019)

II.8. Histopatologi

Pola pertumbuhan tumor menurut Soga dan Tazawa dapat dikategorikan menjadi 4 pola yaitu:

- a. Insular: gambaran tumor dalam bentuk sarang-sarang nodular yang solid dengan *peripheral invading cords*.
- b. Trabekular: gambaran tumor dengan struktur membentuk trabekula, pita, maupun pita yang saling bersambungan (*anastomosing ribbons*),
- c. Glandular: gambaran tumor yang berbentuk tubular, glandular, asinus, atau rosette.
- d. Berdiferensiasi buruk: tumor tanpa struktur yang jelas

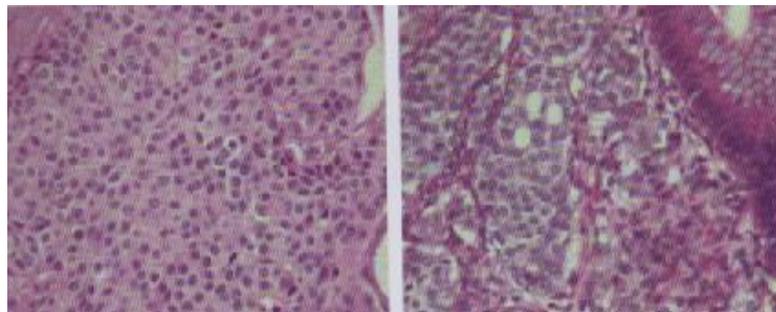
Dari keempat pola di atas, sering kali tumor juga ditemukan dengan kombinasi pola yang ada, sehingga disebut pola pertumbuhan campuran (Ening, 2019), (NagArends MJ, Odze RD, 2019).



Gambar 3. Pola pertumbuhan tumor pada NEN
 A. Insular; B. Trabekular; C. *Anastomosing ribbon*; D. Tubular;
 E. Asinus; F. Rosette; G. Berdiferensiasi buruk; H. Pola campuran

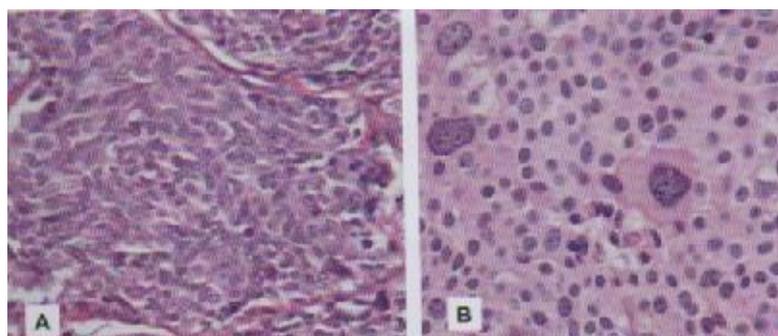
Berdasarkan sitomorfologi dibagi menjadi 4 yaitu (Ening, 2019), (NagArends MJ, Odze RD, 2019):

- a. NEN klasik: memberikan gambaran sel tumor dengan inti bulat, ukuran relatif kecil, bentuk monoton dengan kromatin seperti *salt and pepper* dan sitoplasma eosinofilik.

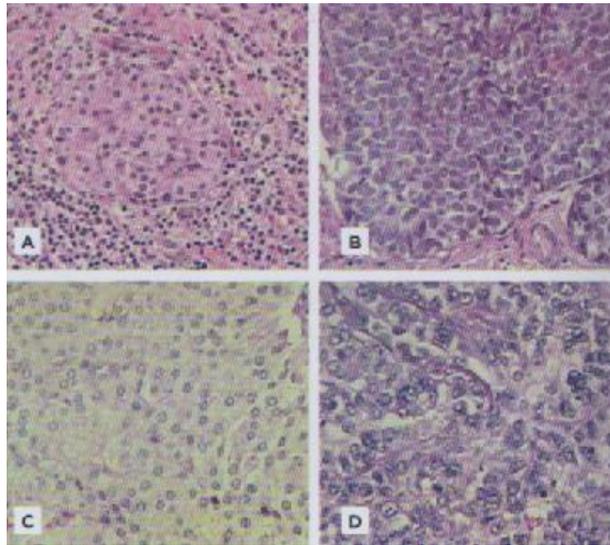


Gambar 4. Sitomorfologi NEN Klasik

- b. NEN non-klasik memberikan gambaran sel tumor dapat berinti spindel, maupun bizzare. Sitoplasma dapat basofilik, eosinofilik, ataupun amfofilik, bahkan jernih (*clear cell*).

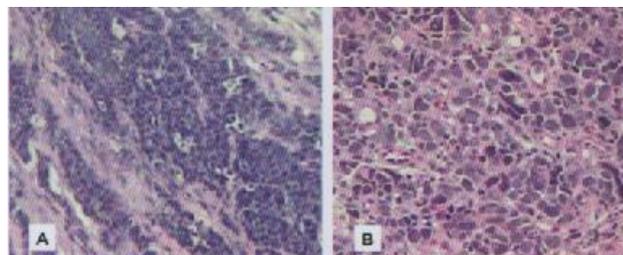


Gambar 5. Morfologi inti pada NEN
A. Inti spindel; B. Inti Bizzare



Gambar 6. Morfologi sitoplasma pada NEN
 A.Sitoplasma eosinofilik; B.Sitoplasma basofilik; C.Sitoplasma cenderung amfofilik; D.Sitoplasma jernih (clear cell)

- c. *Small Cell* NEC (SCNEC), sel tumor dengan inti bulat, monoton, namun berukuran kecil dan hiperkromatik dengan gambaran *crushed artefact*.
- d. *Large Cell* NEC (LCNEC), sel tumor dengan gambaran inti yang berbentuk bulat, pleomorfik sedang-berat, ukurannya besar, anak inti nyata dan sitoplasma relatif banyak.

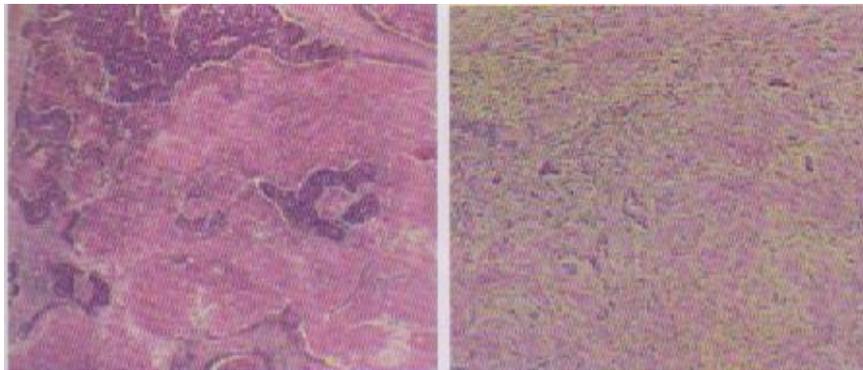


Gambar 7. Gambaran morfologi pada NEC
 (A. SCNEC; B. LCNEC)

Berdasarkan morfologi latar belakang tumor dapat ditemukan (Ening, 2019), (NagArends MJ, Odze RD, 2019):

- a. Nekrosis
- b. Fibrosis.

Pada NET, nekrosis jarang ditemukan, jika ada tidak jelas dan berupa *spotty* (NagArends MJ, Odze RD, 2019).



Gambar 8. Gambaran latar belakang pada NEN
A.Nekrosis; B.Fibrosis

II.9. Patofisiologi

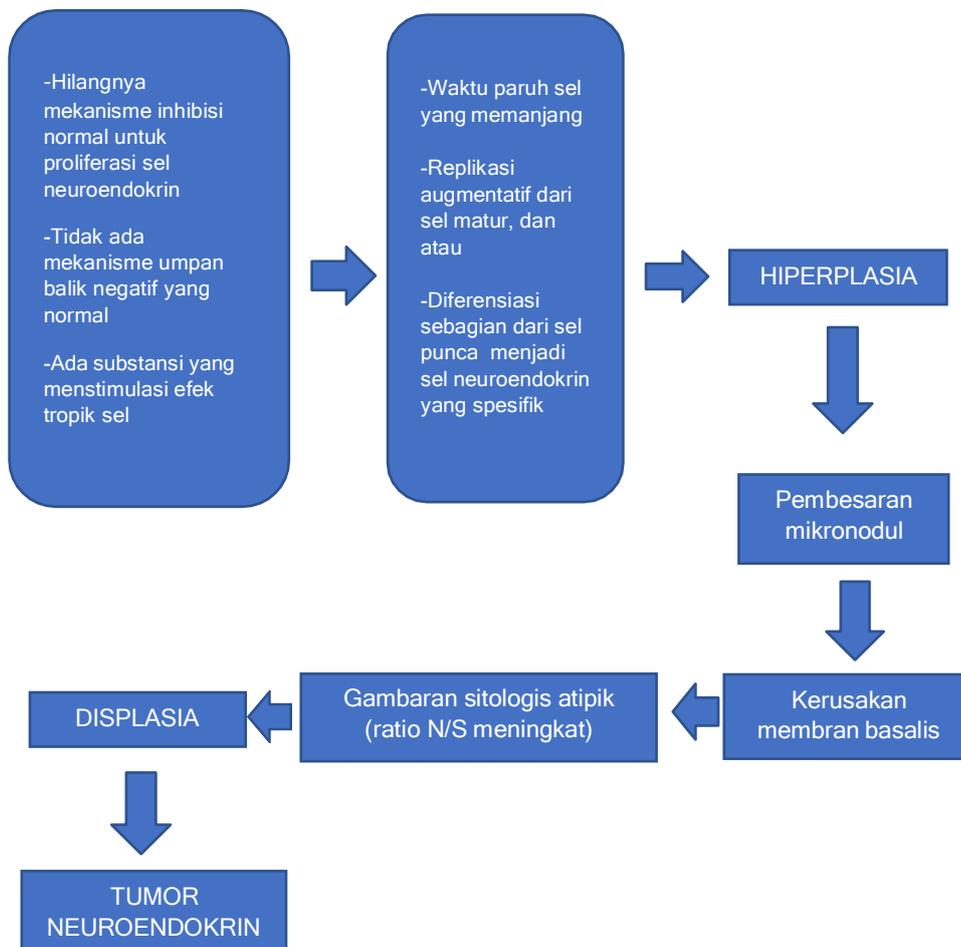
Patofisiologi tumor neuroendokrin merupakan suatu proses yang dimulai dari hiperplasia. Hiperplasia sel neuroendokrin adalah kondisi proliferasi sel non-neoplastik dan non-autonomi yang menyebabkan penambahan jumlah sel neuroendokrin umumnya lebih dari 2 kali normal, sehingga terjadi peningkatan jumlah sel neuroendokrin di satu area dan penambahan total massa sel (Ening, 2019).

Hiperplasia disebabkan oleh kombinasi dari kejadian waktu paruh sel yang memanjang, replikasi augmentatif dari sel matur, dan atau diferensiasi sebagian dari sel punca menjadi sel neuroendokrin yang spesifik. Hal-hal tersebut dipicu oleh:

- Hilangnya mekanisme inhibisi normal untuk proliferasi sel neuroendokrin
- Hilangnya mekanisme umpan balik negatif
- Adanya substansi yang menstimulasi efek tropik sel

Mekanisme autokrin juga dapat menstimulasi proliferasi sel.

Perjalanan terjadinya hiperplasia dibagi dalam beberapa tahapan. Tahap awal adalah hiperplasia simpel atau difus, berlanjut menjadi hiperplasia linear. Tahap selanjutnya adalah hiperplasia mikronodular. Hiperplasia adenomatoid adalah kumpulan dari lesi hiperplasia mikronodular. Pembesaran mikronodul akan mengganggu membran basalis dan sel akan memberikan gambaran sitologi atipik, tahap ini dikenal sebagai displasia. Tumor neuroendokrin dinyatakan bila diameter nodul lebih besardari 0,5 mm (Ening, 2019).



Gambar 9. Patofisiologi tumor neuroendokrin (Ening, 2019)

II.10. Prognosis

Pada pasien dengan NET yang terlokalisir, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun setelah reseksi berkisar dari 60-90%, sedangkan keterlibatan kelenjar getah bening regional menurunkan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun setelah operasi menjadi 50-75%. Pasien dengan metastasis jauh memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 25-40% (Modlin et al., 2010).

II.11. Terapi

Pengobatan untuk NET adalah pembedahan yang mungkin bersifat kuratif, sedangkan reseksi NEC tidak dianggap kuratif bahkan ketika lesi tampak terlokalisasi. Terapi untuk NEC lokal digunakan kombinasi pembedahan dan kemoterapi berbasis platinum dengan atau tanpa terapi radiasi merupakan peluang terbaik. Pedoman NANET merekomendasikan untuk NEC lokal, stadium rendah (T1-2, N0) adalah terapi pembedahan dan kemoterapi berbasis platinum pascaoperasi. Untuk karsinoma stadium tinggi termasuk kemoterapi; pembedahan dan radioterapi dapat dipertimbangkan jika morbiditasnya rendah. Terapi dengan adanya metastasis ke hati (misalnya, reseksi, ablasi frekuensi radio, dan embolisasi arteri hepatic) dapat dipertimbangkan pada pasien tertentu (Noffsinger, 2017). Selain itu, pedoman pengobatan sekarang merekomendasikan penggunaan somatostatin analog (SSAS), termasuk octreotide dan lanreotide, diperkenalkan untuk mengendalikan gejala yang dihasilkan dari pelepasan peptida dan neuroamin. Octreotide sebagai agen antiproliferatif NET bekerja melalui penghambatan angiogenesis tumor dan penghambatan sekresi faktor pertumbuhan (Costa & Gumz, 2013)

II.12. Chromogranin A

Granin termasuk keluarga protein asam yang merupakan komponen utama dari granula sekretori berbagai sel endokrin dan neuroendokrin, yang merupakan komponen dari kelenjar endokrin klasik dan sistem neuroendokrin difus. Sel-sel ini merupakan sumber potensial transformasi menjadi tumor neuroendokrin. Keluarga granin terdiri dari 8 protein granin: chromogranin A, B, C (secretogranin II), secretogranin III, IV, V, VI, dan VEGF (Oronsky et al., 2017), (Gut et al. 2016). Granin berpotensi memainkan peran penting dalam penciptaan, pematangan, dan eksositosis vesikel sekretori yang mengandung neuropeptida aktif biologis, neurotransmitter, dan hormon. Struktur molekulnya dicirikan oleh sejumlah situs yang rentan terhadap aktivitas proteolitik enzim, menghasilkan pembentukan sejumlah peptida aktif secara biologis. Sepertinya mereka berperan sebagai prekursor protein aktif. Chromogranin A adalah perwakilan granin yang diidentifikasi pertama kali, dan mendapatkan namanya dari tempat deteksi primer (vesikel medula chromaffin adrenal yang mengandung katekolamin). Ini dikodekan oleh gen CHGA / chromogranin A yang terletak pada kromosom 14. Ekspresi chromogranin berkorelasi dengan jumlah vesikel sekretori dalam sel neuroendokrin. Rantai peptida selama perubahan biokimia menjadi prekursor protein yang aktif secara biologis dengan beragam aktivitas. Dari rantai asam chromogranin 439-asam amino muncul sejumlah peptida:

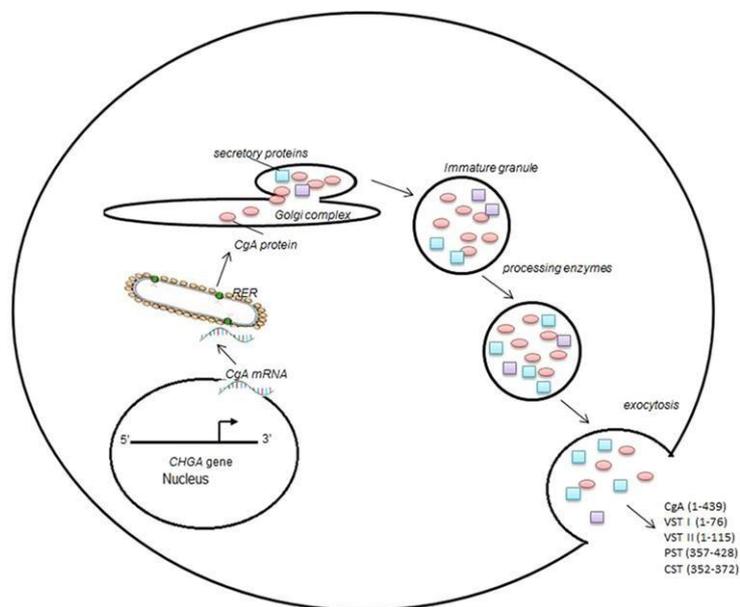
- vasostatin I - menunjukkan aktivitas antiadrenergik,
- parastatin - menghambat sekresi hormon paratiroid sebagai respons terhadap rendahnya kadar kalsium
- pankreastatin - menunjukkan efek penghambatan yang kuat pada sekresi insulin yang disebabkan oleh peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah
- catestatin - menghambat sekresi katekolamin dari sel chromaffi. (Gut et al. 2016)

Sampai saat ini, pengetahuan tentang produk-produk lain dari chromogranin A proteolisis (vasostatin II, kromostatin, GE-25, EC-14) masih sedikit dan efek biologisnya tidak pasti. Menariknya, proteolisis chromogranin tampaknya spesifik organ. Misalnya, pankreastatin yang ditemukan dalam sel pankreas tidak ada dalam sel medula chromaffin adrenal (Gut et al., 2016).

Chromogranin A merupakan penanda tumor yang sangat bernilai meskipun mempunyai keterbatasan. Ekspresi chromogranin berhubungan dengan vesikel-vesikel sekretor yang terdapat pada sel-sel neuroendokrin. Chromogranin A merupakan penanda tumor yang dapat digunakan untuk menentukan diagnosis penyakit dan pemantauan suatu penyakit, namun ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi peningkatan konsentrasi dari chromogranin. (Gut et al. 2016). Menurut Chou et al, 2012 sensitifitas

dan spesifitas Chromogranin A adalah 86-90% pada tumor neuroendokrin di *gastroenteropankreatik* (Pertiwi et al., 2019).

Chromogranin A paling sering digunakan untuk mengidentifikasi dan menegakkan diagnosis NET (Oberget al., 2017). Protein dan mRNA CgA terekspresi pada seluruh tipe neuron dan merefleksikan jumlahnya yang banyak dalam granula sekretorik pada beragam tipe sel (Modlin et al., 2010). Chromogranin A merupakan asam glikoprotein yang bersifat tahan panas, hidrofilik dan acidic, mengandung 439 asam amino (Oberget al., 2017), dengan massa molekul 70 sampai 85 kDa (Modlin et al., 2010). Regio terminal dari Chromogranin A mengandung *disulfide bridge* yang dibentuk oleh 2 residu sistein pada asam amino posisi 17 dan 38 yang penting untuk beberapa aktivitas biologiknya.



Gambar 10: Granulogenesis dan regulasi sekresi Chromogranin A (Marotta et al., 2018)

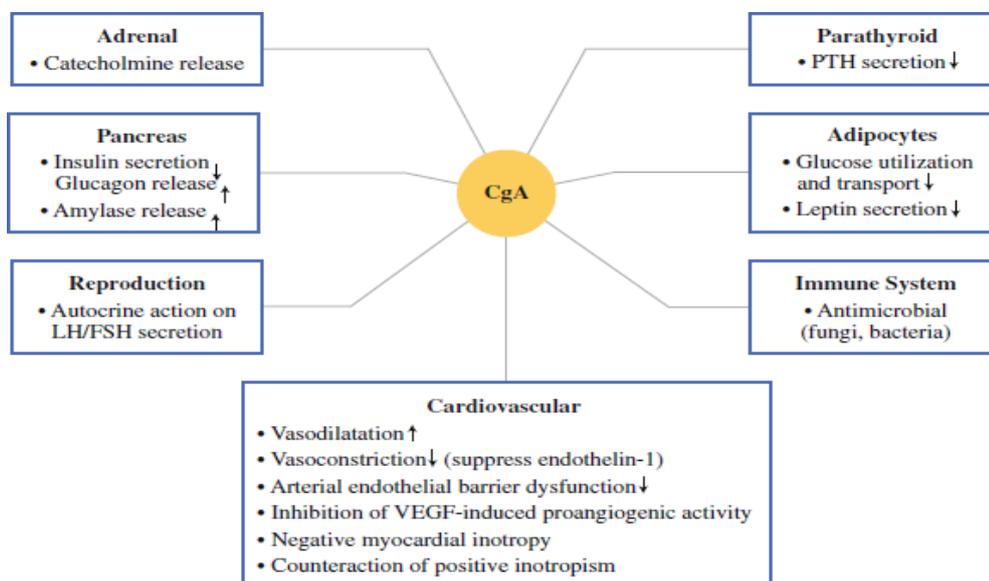
CgA ditranskripsi dan diproses di dalam nukleus dan retikulum endoplasmik (RE), kemudian berakumulasi dalam jaringan trans golgi network (TGN). CgA kemudian dimasukkan ke dalam vesikel sekresi immature (ISG) yang juga mengandung produk protein lain, di mana ia dapat dibelah menjadi berbagai peptida turunan dengan enzim pemrosesan spesifik. Pengembangan ISG menjadi granul sekretorimatang (MSG) melibatkan masuknya kalsium (Ca^{2+}), pengasaman granula dan pemrosesan prohormon (termasuk kromogranin sendiri), dan pengambilan amina (mis: serotonin). Setelah itu MSG diarahkan ke membran plasma dan, setelah influx mediasi Ca^{2+} dan reseptor, dock berada di membran sel. Docking adalah proses kompleks yang melibatkan ekspresi syntaxin (SY), synaptotagmin (ST), VAMP2 (V2), dan SNAP25 (S25). Setelah docking, MSG melepaskan isinya ke ekstraseluler di mana efek biologisnya ditransduksi. Beberapa perubahan kromogranin terjadi secara ekstraseluler termasuk pemrosesan CgA menjadi katestatin yang dikatalisis oleh aktivasi serum plasminogen melalui aktivator plasminogen jaringan yang terkorelasi dari vesikel selama eksositosis. Bentuk oval berwarna merah menunjukkan protein chromogranin (Schimmack et al. 2011), (Marotta et al., 2018).

II.13. Fungsi Biologi Chromogranin A

Granin, termasuk Chromogranin A berperan sebagai protein prekursor yang dapat diproses secara proteolitik oleh prohormon atau proprotein konvertase melalui serangkaian proses pemecahan (*cleavage*)

untuk menghasilkan peptide boaktif dalam jumlah besar dengan fungsi biologi yang beragam. Akumulasi aktivitas biologik dari granin telah dibuktikan sejak penelitian mengenai pankreastin yang terbukti menghambat sekresi insulin pada tahun 1986 (Modlin et al., 2010).

Ikhtisar fungsi Chromogranin A seperti pada gambar berikut:



Gambar 11. Chromogranin A (CgA), berperan dalam beragam interaksi fisiologis. CgA dan/atau derivatnya berfungsi sebagai inhibitor katekolamin, parathormon, insulin, dan sekresi leptin. Selain itu CgA juga meningkatkan pelepasan amilase dan glukagon. CgA juga berperan dalam regulasi fungsi reproduksi, kardiovaskuler serta memiliki efek antimikrobal (Modlin et al., 2010).

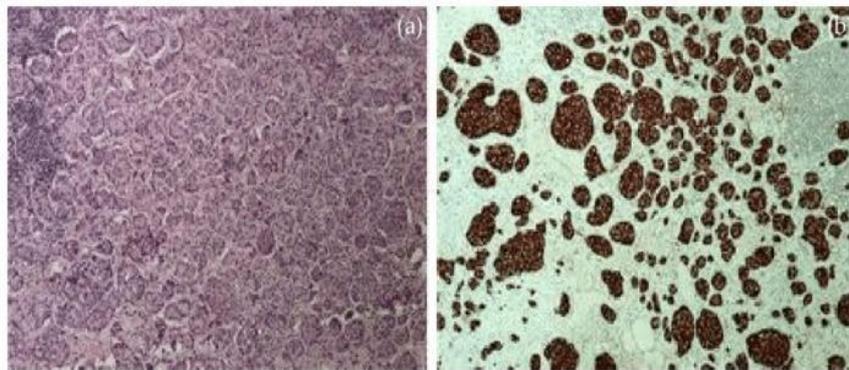
II.14. Chromogranin A Sebagai Tumor Marker pada Sediaan Histopatologi

Beberapa antibodi chromogranin A yang telah resmi dikomersilkan diantaranya antibodi monoklonal Klon LK2H10 (*Boehringer-Mannheim, Germany*) yang telah digunakan secara luas pada sampel histopatologi.

Epitop dari antibodi monoklonal Klon LK2H10 berlokasi pada region molekuler CgA 250-284 I (N-terminal dari pankreastatin), dan terwarnai

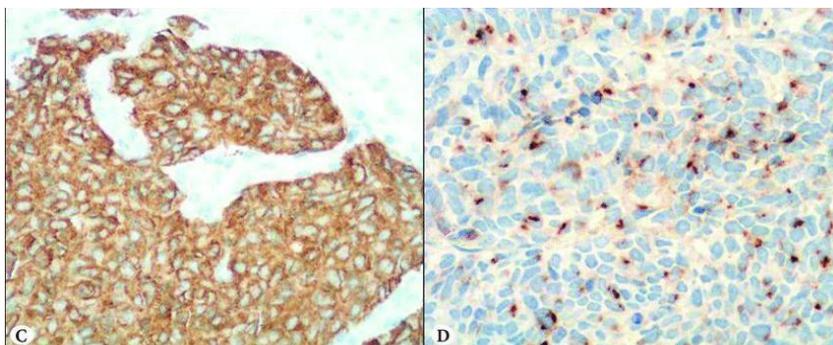
secara normal pada sel-sel A dan lemah pada sel B dan negatif pada sel D dan PP pada pankreas. Antibodi poliklonal (*Dako polyclonal antibody (A-0430)*) memiliki rentan epitope yang lebih luas dan immunoreaktif positif pada tumor yang negatif dengan antibody monoklonal. Antibodi chromogranin A (*CgA 176–195*), merupakan antibodi terhadap midportion dari chromogranin menunjukkan imunoreaktivitas yang kuat pada seluruh sel-sel pulau-pulau pankreas (sel islet) kecuali terhadap sel D dan satu-satunya antibodi chromogranin yang terekspresi pada seluruh tumor neuroendokrin (Lawrence et al., 2011), (Nölting et al., 2012).

Gambar 12: Pulasan Chromogranin A pada sel tumor neuroendokrin



a) colon carcinoid (H&E 10x); b) colon carcinoid (chromogranin A 10x)

(Walker, 1987)



(C).Chromogranin A secara kuat dan difus diekspresikan dalam tumor neuroendokrin;
(D). Chromogranin A dapat diekspresikan secara fokal dengan derai imunoreaktivitas seperti paranuclear dot-like (Uccella et al., 2015).

II.15. Synaptophysin

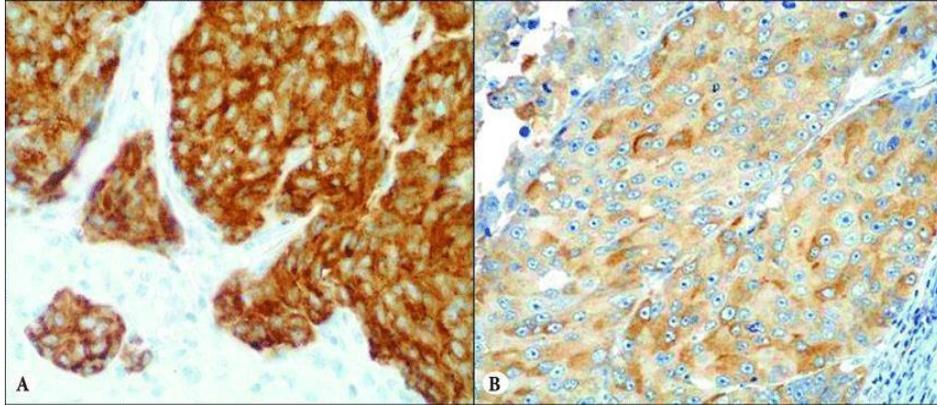
Synaptophysin adalah glikoprotein membran integral (Mr 38.000) yang terdapat pada vesikel neuron presinaptik dan pada vesikel serupa dari medula adrenal. Dengan menggunakan antibodi monoklonal terhadap protein yang identik atau serupa juga diekspresikan dalam tumor neuroendokrin dari tipe saraf, seperti *pheochromocytomas* dan paraganglioma. Selain itu, protein ini terjadi pada sel epitel neuroendokrin tertentu, seperti sel pulau pankreas; dalam berbagai tumor epitel neuroendokrin, termasuk adenoma dan karsinoma islete dan beberapa karsinoid, karsinoma neuroendokrin pada saluran pencernaan dan saluran bronkial; dan pada karsinoma meduler tiroid. Synaptophysin dan vesikel yang mengandungnya, dapat terjadi pada sel neuroendokrin normal dan neoplastik dari tipe saraf, seperti yang ditunjukkan oleh kolokalisasi dengan neurofilamen, serta pada mereka yang tipe epitel, seperti yang ditunjukkan oleh kolokalisasi dengan filamen sitokeratin dan desmoplakins. Wiedenmann menyimpulkan bahwa synaptophysin diekspresikan secara independen dari penanda diferensiasi neuron lain dan mengusulkan untuk digunakan sebagai penanda diferensiasi dalam diagnosis tumor (Wiedenmann et al., 1986).

Synaptophysin memiliki 4 domain transmembran (cytosolic C dan N termini) dan protein vesikel sinaptik kecil yang mencakup 7%-10% dari total protein vesikel sinaptik. Synaptophysin berinteraksi dengan beragam

vesikel sinaptik dan motor protein termasuk v-SNARE vesicle associated membrane protein 2/synaptobrevin II (VAMP2), vesicular proton pump V-ATPase, myosin V, dynamin I dan adaptor protein da1 (AP-1). Synaptophysin berperan pada beragam fase biogenesis sinaptik, sorting protein vesikel, pembentukan sinaps dan pada proses eksositosis dan endositosis. Synaptophysin ditransport pada komponen akson cepat dengan dua arah anterograde dan retrograde (Gudi et al., 2017).

Synaptophysin adalah penanda tumor yang luas dari sel-sel neuroendokrin yang mempunyai sensitifitas tinggi tetapi spesifisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan antibodi Chromogranin. Tumor neuroendokrin sering salah diagnosis tanpa menggunakan penanda neuroendokrin. Hirabayashi, 2013 mengatakan dalam penelitiannya bahwa chromogranin A dan synaptophysin merupakan penanda tumor yang paling baik dalam menentukan diferensiasi neuroendokrin (Pertiwi et al., 2019).

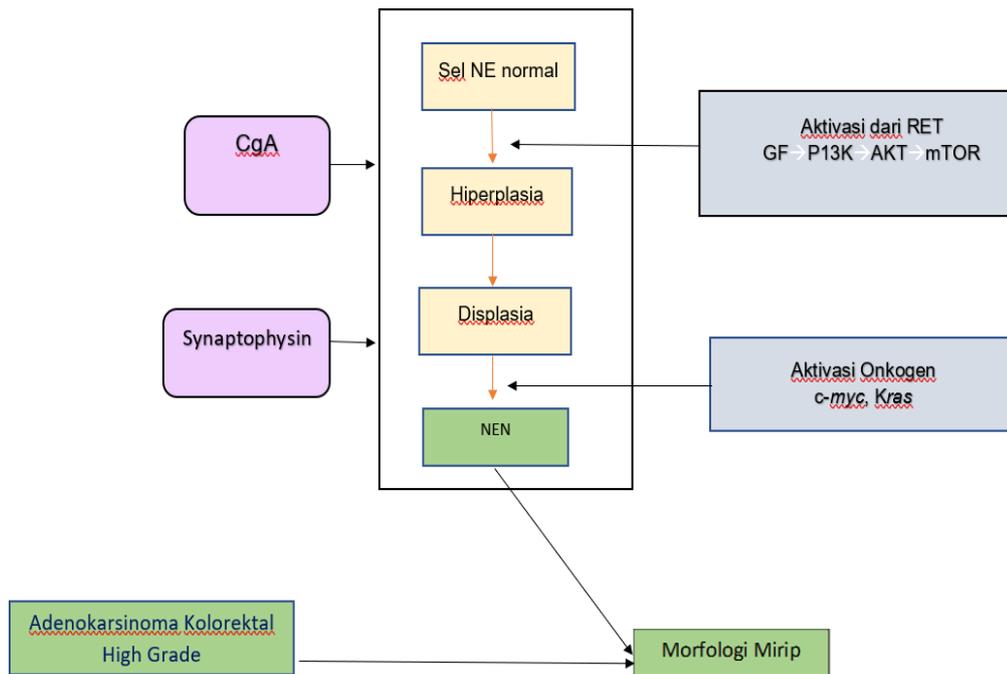
Gambar 13: Pulasan Synaptophysin pada sel tumor neuroendokrin



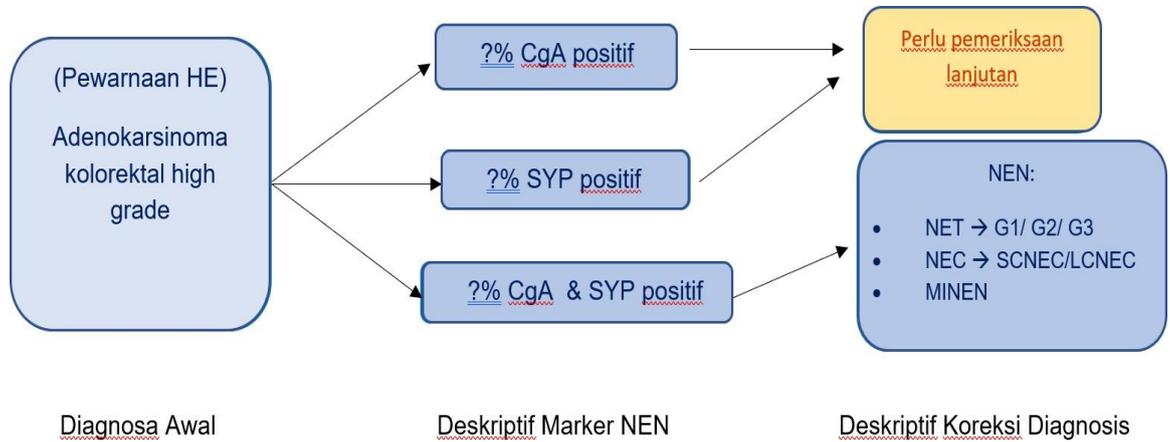
(A).Synaptophysin umumnya diekspresikan secara kuat dan difus oleh tumor neuroendokrin; (B).Synaptophysin pada karsinoma neuroendokrin (Uccella et al., 2015).

BAB III
KERANGKA TEORI DAN KONSEP

III.1 Kerangka Teori



III.2 Kerangka Konsep



Keterangan:

- HE : Hematoksilin - Eosin
 CgA : Chromogranin A
 SYP : Synaptophysin
 NEN : Neoplasma Neuroendokrin
 NET : Neuroendokrin Tumor
 SCNEC : Small Cell Neuroendokrin Carcinoma
 LCNEC : Large Cell Neuroendokrin Carcinoma
 MINEN : Mix Neuroendokrin NonNeuroendokrin Neoplasma

- : Diteliti
 : Tidak diteliti