

Akurasi Diagnostik dan Analisis Gambaran Sitomorfologi Sikatan Bilier dan Endoscopic Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) Pankreas Berdasarkan *The Papanicolaou Society of Cytopathology System*

Sarwanti, Marini Stephanie

Departemen Patologi Anatomik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Rumah Sakit Umum Pusat nasional Dr. Cipto Mangunkusumo
JakartaReceived : 09-08-2021
Accepted : 24-08-2021
Published : 02-05-2022Penulis korespondensi: dr. Marini Stephanie, SpPA(K).
Departemen Patologi Anatomik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia,
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta 10430.
E-mail: marini2sh@gmail.com sarwantifirman2302@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA) pankreas dan sikatan bilier merupakan cara pengambilan sampel sitologi yang minimal invasif. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi pemeriksaan sitologi sikatan bilier dan EUS-FNA pankreas berdasarkan *System of standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology (STNPC)* serta karakteristik sitologi keganasan pankreas.

Metode

Dilakukan penelusuran sediaan sikatan bilier dan EUS-FNA pankreas tahun 2017-2020 di bagian Arsip Departemen Patologi Anatomik FKUI/RSCM. 506 kasus sitologi sikatan bilier dan EUS-FNA pankreas, dilakukan penelusuran sediaan histopatologiknya dan dibuat kategori ulang berdasarkan STNPC.

Hasil

Kasus sitologi sikatan bilier dan EUS-FNA pankreas berpasangan dengan histopatologi tahun 2017-2020 151 kasus, 85 kasus sikatan bilier dan 66 kasus EUS-FNA pankreas, dilakukan kategori ulang berdasarkan STNPC dengan hasil sikatan bilier 27 kasus non diagnostik, 24 kasus atipik, 7 kasus *suspicious for malignancy (SFM)* dan 17 kasus ganas. Sedangkan untuk sitologi EUS-FNA pankreas 16 kasus non diagnostik, 2 kasus negatif, 16 kasus atipik, 3 kasus neoplasma lainnya, 4 kasus SFM dan 25 kasus ganas. 27 kasus sikatan bilier negatif palsu pada sediaan non diagnostik dan atipik dan 4 kasus negatif palsu pada EUS-FNA pankreas pada sediaan non diagnostik dan atipik. Hasil uji diagnostik sikatan bilier: sensitivitas 82,35%, spesifisitas 100%, *positive predictive value (PPV)* 100%, *negative predictive value (NPV)* 84,21% dan akurasi 90,9%. Pada EUS-FNA pankreas: sensitivitas 84,21%, spesifisitas 100%, PPV 100%, NPV 986,67% dan akurasi 92,86%.

Kesimpulan

Diagnosis sitologi sikatan bilier dan EUS-FNA pankreas memiliki spesifisitas, sensitivitas dan akurasi yang baik namun diagnosis definitif memerlukan pemeriksaan histopatologik.

Kata kunci : Sitologi sikatan bilier, *Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA)*, sensitivitas, spesifisitas, akurasi.

Diagnostic Accuracy and Cytomorphological Analysis of Biliary Brush and Endoscopic Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) of the pancreas based on *The Papanicolaou Society of Cytopathology System*

ABSTRACT

Background

Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of the pancreas and biliary brushes is a minimally invasive method of cytology sampling. The purpose of this study was to determine the sensitivity, specificity, and accuracy of examination of biliary brush cytology and EUS-FNA pancreas based on the System of standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology (STNPC) as well as cytology characteristics of pancreatic malignancy.

Methods

A search of the biliary brush preparation and EUS-FNA pancreatic in 2017-2020 was carried out in the Archives section of the Department of Anatomical Pathology FKUI / RSCM. 506 cases of biliary brush cytology and EUS-FNA pancreatic, conducted a search of histopathological preparations and re-categorized based on STNPC.

Results

Cytological cases of biliary brushing and pancreatic EUS-FNA paired with histopathology in 2017-2020 151 cases, 85 cases of biliary brushing and 66 cases of pancreatic EUS-FNA, were re-categorized based on STNPC with results of biliary brushing 27 non-diagnostic cases, 24 atypical cases, 7 suspicious for malignancy (SFM) cases and 17 malignant cases. Meanwhile, for pancreatic EUS-FNA cytology 16 non-diagnostic cases, 2 negative cases, 16 atypical cases, 3 other neoplasms, 4 SFM cases and 25 malignant cases. Twenty seven cases of false negative biliary brushes on non-diagnostic and atypical preparations and 4 cases of false negative on pancreatic EUS-FNA on non-diagnostic and atypical preparations. Biliary brushing diagnostic test results: sensitivity 82.35%, specificity 100%, positive predictive value (PPV) 100%, negative predictive value (NPV) 84.21% and accuracy 90.9%. In pancreatic EUS-FNA: sensitivity 84.21%, specificity 100%, PPV 100%, NPV 986.67% and accuracy 92.86%.

Conclusion

Cytological diagnosis of biliary brushing and pancreatic EUS-FNA has good specificity, sensitivity and accuracy, but definitive diagnosis requires histopathological examination

Keywords: Biliary brush cytology, Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA), sensitivity, specificity, accuracy.

PENDAHULUAN

Keganasan pankreatobilier merupakan keganasan yang jarang terjadi namun memiliki prognosis yang buruk akibat penegakan diagnosis yang terlambat dengan estimasi angka kesintasan 5 tahun sekitar 2-5%.^{1,2} Berdasarkan data Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia tahun 2015 terdapat 32.471 kasus keganasan dengan 80 kasus diantaranya merupakan keganasan pankreas dan 71 kasus saluran empedu.³

Keganasan pankreatobilier menjadi penyebab nomor 7 kematian akibat kanker di dunia. Berdasarkan data GLOBOCAN 2018 keganasan pankreas menempati peringkat ke-11 keganasan tersering.^{4,5}

Peningkatan kasus keganasan pankreatobilier diprediksi akan meningkat sebanyak 355.317 kasus baru pada tahun 2050, disebabkan karena diketahuinya faktor risiko potensial penyebab kanker pankreas dan deteksi dini diagnosis kanker pankreas.^{2,4} Berdasarkan hal tersebut, penegakan diagnosis awal yang tepat sangat penting dalam meningkatkan keberhasilan terapi.

Menentukan keganasan pankreatobilier melalui sampel sitologi menjadi tantangan tersendiri bagi patolog. Perlunya komunikasi yang baik antara patolog, spesialis radiologi dan klinisi menjadi kunci dalam menentukan diagnosis kasus pankreatobilier khususnya kasus keganasan dalam rangka manajemen dan terapi pasien.

Tindakan pengambilan sampel sitologi pankreatobilier yang populer digunakan saat ini adalah *Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration* (EUS-FNA) dan *Bile duct brushing*.⁵ Tindakan EUS-FNA dipertimbangkan sebagai lini pertama tindakan pada lesi-lesi yang diduga suatu keganasan pankreas. Akan tetapi, ada beberapa faktor yang mempengaruhi adekuasi dan akurasi diagnosis EUS-FNA seperti jumlah pengulangan pengambilan jaringan, tipe dan ukuran jarum, pengalaman operator, dan adanya *rapid on-site evaluation* (ROSE).²⁴ Sedangkan tindakan sikatan bilier dilakukan bersamaan pada saat tindakan *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP). Tindakan sikatan bilier sangat penting karena tindakan biopsi pada area bilier terutama pada keadaan striktur dan penyempitan pankreatobilier sangat sulit dilakukan.⁷ Diagnosis akhir berdasarkan hasil biopsi yang

merupakan gold standar pemeriksaan histopatologi.⁷

Berbagai studi menunjukkan sensitivitas, spesifisitas dan akurasi dari sikatan bilier dan EUS-FNA. Sikatan bilier memiliki sensitivitas berkisar pada 26% hingga 88,9%. Spesifisitas lebih baik dari sensitivitas dengan nilai antara 80% hingga 100%, serta akurasi 48,1% sampai 96%. Sedangkan untuk EUS-FNA pankreas nilai sensitifitasnya 52-95%, spesifisitas 79-100%, dan nilai akurasinya 86-88%.^{7,8}

Pada tahun 2014 *The Papanicolaou Society of Cytopathology* (PSC) telah mempublikasikan suatu *System of standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology* (STNPC) yang mengkategorikan pelaporan sitologi kasus pankreatobilier menjadi 6 kategori yaitu kategori I: non diagnostik), kategori II: negatif (untuk keganasan), kategori III: atipik, kategori IVA: neoplasma jinak, kategori IVB: neoplasma lainnya, kategori V: curiga keganasan/*suspicious for malignancy* (SFM), kategori VI: positif keganasan. Selain memberikan kriteria diagnosis berdasarkan kategori, sistem pelaporan ini juga memberikan rekomendasi manajemen penatalaksanaan dari setiap kategori.^{5,6,9}

Keganasan pankreatobilier tersering menurut kepustakaan adalah adenoakarsinoma dengan presentase sekitar 90%.¹⁰ Kriteria karakteristik sitologi yang digunakan untuk diagnosis adenokarsinoma pankreas dan saluran bilier adalah hiperselularitas, *drunken honeycomb*, anisonukleosis 4:1, diskohesifitas *sel/single cells*, perubahan kromatin, pleomorfisitas inti, *3D cluster*, membran inti ireguler, anak inti nyata, rasio inti dan sitoplasma (N/C) meningkat.^{11,12}

Tujuan telaah retrospektif ini untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi pemeriksaan sitologi sikatan bilier dan EUS-FNA pankreas berdasarkan STNPC serta karakteristik sitologi keganasan lesi pankreas.

METODE

Telaah retrospektif ini merupakan penelitian deskriptif. Seleksi kasus dilakukan dengan cara pengumpulan data sekunder yang diambil dari Arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM dengan mengidentifikasi seluruh prosedur sitologi sikatan bilier dan EUS-FNA pankreas periode tahun 2017-2020 dengan kode topografi (ICD-O) C23, C24 dan C25 serta kode morfologi H000.00, H577.1, H577.2,

M8001/1, M8010/3, M8140/3, dan M8150/3.

Seluruh sediaan sitologi yang ada kemudian dicari data histopatologiknya (data berpasangan) sebagai kriteria inklusi. Kriteria eksklusi adalah kasus-kasus yang tidak ada data berpasangan dan tidak ditemukan sediaan sitologinya. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan memilih sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Sediaan sitologi sikatan bilier dan EUS-FNA pankreas ditemukan sebanyak 506 kasus, 355 kasus (70.16%) diantaranya tidak memiliki sediaan histopatologi. Terdapat 151 (29,84%) kasus berpasangan sitologik-histopatologik yang kemudian dilakukan pencarian dan pengumpulan formulir dan sediaan mikroskopik dari seluruh sampel. Data klinis didapatkan dari penilaian rekam medis. Variabel klinis yang dinilai adalah jenis kelamin, usia, dan lokasi lesi (Tabel 1).

Penilaian diagnosis sitologi dalam kategori berdasarkan STNPC dilakukan dengan

membaca ulang seluruh sediaan oleh penulis dan pembimbing. Selanjutnya dinilai kesesuaian diagnosis sitologi dan histopatologi. Selain itu juga dilakukan penilaian karakteristik sitologi pada beberapa sampel sitologi EUS-FNA pankreas. Karakteristik sitologi yang dinilai yaitu: selularitas, anisonukleosis rasio 4:1, *drunken honeycomb*, perubahan kromatin, membran inti ireguler, pleomorfisitas inti, *3D cluster*, rasio inti sitoplasma, diskohesifitas/*single cells*, anak inti prominen, nekrosis dan infiltrat inflamasi.

Sediaan sitologi yang berpasangan dan tidak berpasangan tetap dimasukkan untuk data deskripsi jenis kelamin, usia dan lokasi lesi. Sediaan yang dianalisis adalah sediaan sitologi yang memiliki pasangan sediaan histopatologik. Sediaan sitologi diwarnai dengan pewarnaan *Papanicolaou* dan Giemsa, sedangkan sediaan histopatologik dengan pewarnaan Hematoksilin Eosin.

Variabel	Definisi operasional	Penilaian
Usia	Data usia yang diambil berdasarkan catatan rekam medis pasien dan diukur dalam satuan tahun dan dikelompokkan dalam 6 kategori umur.	0-20 tahun 21-30 tahun 31-40 tahun 41-50 tahun 51-60 tahun >60 tahun
Jenis kelamin	Merupakan data jenis kelamin sesuai catatan rekam medis pasien	Laki-laki Perempuan
Lokasi tumor	Data lokasi tumor berdasarkan formulir sitologi	Pankreas <i>Common bile duct</i> (CBD) Duodenum/ampula Vateri Kandung empedu
Non diagnostik	Tidak ada diagnosis yang dapat ditegakkan atau informasi yang kurang kuat tentang sampling lesi. ^{6,9}	Ya/Tidak
Negatif	Gambaran sitologi tidak mengandung sel tumor ganas maupun sel atipik. ¹³	Ya/Tidak
Atipik	Gambaran sitologi dan arsitektur yang lebih menyimpang daripada gambaran atipia reaktif, tetapi kurang memenuhi karakteristik kategori mencurigakan keganasan. ¹³	Ya/Tidak
Neoplasma	Neoplasma jinak adalah sediaan sitologi cukup seluler dan representatif dengan atau tanpa keterangan klinis, radiografi dan keterangan tambahan lainnya untuk dapat didiagnosis sebagai neoplasma jinak. Contoh: <i>cystadenoma</i> , <i>teratoma kistik</i> . ^{6,9} Neoplasma lainnya adalah neoplasma baik premaligna <i>intraductal papillary mucinous neoplasm</i> (IPMN) atau <i>mucinous cystic neoplasm</i> (MCN), maupun neoplasma seluler padat seperti <i>Pancreatic neuroendocrine tumour</i> (PanNET) dengan diferensiasi baik atau <i>solid pseudopapillary neoplasm</i> (SPN). ¹³	Ya/Tidak
Curiga ganas	Gambaran sitologi menunjukkan perubahan yang signifikan pada arsitektur dan morfologi sel (inti membesar, rasio inti sitoplasma meningkat sedang, kromatin kasar moderat, anak inti prominen, anisonucleosis pada kelompok kecil sel, membran inti ireguler) ¹³	Ya/Tidak
Positif keganasan	Gambaran neoplasma derajat tinggi dan atau agresif seperti <i>Pancreatic ductal adenocarcinoma</i> (PDAC), kolangiokarsinoma, karsinoma sel asinar, <i>neuroendocrine carcinoma</i> (NEC) berdiferensiasi buruk (NEC sel kecil atau sel besar), pankreatoblastoma, limfoma, sarkoma, dan lesi metastasis di pankreas. ¹³	Ya/Tidak
Hiperselular	Jumlah sel lebih dari 25 sel per slide. ¹⁴	Ya/Tidak
<i>Drunken honeycomb</i>	Distribusi sel-sel epitel yang tidak rata dalam satu kelompok. ¹²	Ya/Tidak
Kohesivitas/ <i>single cells</i>	Perlekatan antar sel terganggu. ¹²	Ya/Tidak
Rasio N/C meningkat	Rasio N/C meningkat lebih dari 2:1. ¹²	Ya/Tidak
Anak inti nyata	Anak inti terlihat pada pembesaran 400x. ¹²	Ya/Tidak

HASIL

Berdasarkan data geografis didapatkan rentang usia pada penelitian ini yaitu usia 4 tahun hingga 92 tahun dengan median pada usia 54 tahun, serta kelompok usia terbanyak adalah lebih dari 60 tahun pada kasus sikatan bilier, dan usia di atas 41 tahun pada kasus EUS-FNA pankreas. Berdasarkan data jenis kelamin pada kasus sikatan bilier didapatkan sebanyak 167 laki-laki dan 155 perempuan. Perbandingan jumlah laki-laki:perempuan adalah 1,12:1. Pada kasus EUS-FNA pankreas didapatkan 96 kasus pada laki-laki dan 88 kasus pada perempuan (Tabel 3).

Tabel 3. Distribusi karakteristik usia, jenis kelamin pada pemeriksaan sitologi sikatan bilier dan EUS-FNA pankreas di Departemen Patologi Anatomik FKUI/RSCM 2017-2020.

Karakteristik	Asal Sediaan	
	Sikatan bilier (CBD) (n=322)	EUS-FNA Pankreas (n=184)
Jenis kelamin		
Laki-laki	167	96
Perempuan	155	88
Usia		
0-20	7	2
21-30	10	9
31-40	33	20
41-50	59	51
51-60	99	51
>60	114	51

Kasus sitologi sikatan bilier dan EUS-FNA pankreas sejak tahun 2017-2020 di Departemen Patologi Anatomik FKUI/RSCM secara keseluruhan sebanyak 506, yang mempunyai pasangan histopatologi dan memenuhi kriteria inklusi serta sudah direview berdasarkan STNPC berjumlah 85 kasus sikatan bilier dan 66 kasus EUS-FNA pankreas. Rincian kasus sikatan bilier yaitu 37 kasus negatif, 24 kasus atipik, 7 kasus curiga keganasan dan 17 kasus positif keganasan (Tabel 4). Tidak ditemukan kasus negatif dan neoplasma jinak maupun neoplasma lainnya. Sedangkan untuk kasus EUS-FNA pankreas didapatkan 16 kasus non diagnostik, 2 kasus negatif, 16 kasus atipik, 3 kasus neoplasma lainnya, 4 kasus curiga keganasan dan 25 kasus positif keganasan (Tabel 4).

Tabel 4. Distribusi diagnosis kasus sikatan bilier dan EUS-FNA di Departemen Patologi Anatomik FKUI/RSCM divisi sitologi tahun 2017-2020.

Diagnosis sitologi	2017		2018		2019		2020		Total	
	Sikatan bilier	EUS-FNA	Sikatan bilier	EUS-FNA	Sikatan bilier	EUS-FNA	Sikatan bilier	EUS-FNA	Sikatan bilier	EUS-FNA
I. Non diagnostik	0	4	0	3	0	7	0	2	0	16 (24,24%)
II. Negatif	10	0	11	1	8	1	8	0	37 (43,02%)	2 (3,03%)
III. Atipik	5	3	8	6	3	3	8	4	24 (27,59%)	16 (24,24%)
IVA. Neoplasma jinak	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IVA. Neoplasma lain	0	2	0	1	0	0	0	0	0	3 (1,51%)
V. Curiga keganasan	2	2	2	0	2	1	1	1	7 (8,14%)	4 (6,06%)
VI. Positif ganas	4	5	7	9	2	4	4	7	17 (20%)	25 (40,9%)
Total	21	16	28	20	15	16	21	14	86	66

Review kategori sesuai STNPC pada kasus berpasangan sitologi-histopatologi CBD-CBD dan CBD-organ lain didapatkan hasil sesuai Tabel 5 dan 6. Pada telaah retrospektif ini ditemukan sebanyak 27 (31,76%) kasus dengan negatif palsu, dengan rincian: 3 kasus pada sediaan CBD-CBD, 5 kasus CBD-Pankreas, 18 kasus CBD-Duodenum dan 1 kasus CBD-Kandung empedu. Kasus yang ditemukan terdiri atas 21(24,7%) kasus sediaan

sitologi dengan kategori negatif dengan hasil histopatologi displasia sedang 1 kasus, displasia keras 1 kasus, curiga keganasan 3 kasus dan positif keganasan 16 kasus. Sisanya sebanyak 6 kasus sitologi dengan kategori atipik didapatkan diagnosis histopatologi 1 kasus displasia sedang, 3 kasus curiga keganasan dan 2 kasus positif keganasan. Tidak ditemukan kasus neoplasma jinak dan neoplasma lainnya. Tidak ditemukan positif palsu pada kasus ini.

Tabel 5. Korelasi diagnostik sitologi CBD dan hasil histopatologi CBD

Diagnostik sitologi CBD	Hasil histopatologi CBD					
	Displasia ringan	Displasia sedang	Displasia keras	Curiga ganas	Positif ganas	Jinak
Negatif (n=11)	1	0	1	0	0	9
Atipik (n=9)	0	0	0	1	1	7
Curiga ganas (n=5)	0	0	0	2	3	0
Positif keganasan (9)	0	0	0	1	8	0

Tabel 6. Korelasi diagnostik sitologi CBD dan hasil histopatologi organ lain

Diagnostik sitologi CBD	Hasil histopatologi organ lain (pankreas, duodenum, kandung empedu)					
	Displasia ringan	Displasia sedang	Displasia keras	Curiga ganas	Positif ganas	Jinak
Negatif (n=26)	1	1	1	3	15	5
Atipik (n=15)	0	1	0	2	1	11
Curiga ganas (n=2)	0	0	0	0	2	0
Positif keganasan (n=8)	0	0	0	1	7	0

Review kategori sesuai STNPC pada kasus berpasangan sitologi-histopatologi pankreas-pankreas dan pankreas-organ lainnya didapatkan hasil sesuai Tabel 7 dan Tabel 8. Pada telaah retrospektif ini ditemukan sebanyak 4 (6,06%) kasus dengan negatif palsu, seluruhnya merupakan kasus pankreas-pankreas

dengan rincian: 1 kasus sitologi kategori non diagnostik didapatkan kesimpulan histopatologi sebagai adenokarsinoma dan 3 kasus sitologi kategori atipik dengan hasil histopatologi mencurigakan suatu keganasan 2 kasus dan adenokarsinoma 1 kasus. Tidak ditemukan positif palsu pada kasus ini.

Tabel 7. Korelasi diagnostik sitologi pankreas dan hasil histopatologi pankreas

Diagnostik sitologi Pankreas	Hasil histopatologi pankreas					
	Displasia ringan	Displasia sedang	Displasia keras	Curiga ganas	Positif ganas	Jinak
Non diagnostik (n=12)	0	0	0	0	1	11
Negatif (n=2)	0	0	0	0	0	2
Atipik (n=16)	0	0	0	2	1	13
Neoplasma lainnya (n=3)	0	0	0	0	3	0
Curiga ganas (n=2)	0	0	0	1	1	0
Positif keganasan (n=23)	0	0	0	0	23	0

Tabel 8. Korelasi diagnostik sitologi pankreas dan hasil histopatologi organ lain

Diagnostik sitologi pankreas	Hasil histopatologi organ lain (CBD, duodenum, kandung empedu)					
	Displasia ringan	Displasia sedang	Displasia keras	Curiga ganas	Positif ganas	Jinak
Non diagnostik (n=4)	0	0	0	0	0	3
Curiga ganas (n=2)	0	0	0	0	2	0
Positif keganasan (n=2)	0	0	0	0	2	0

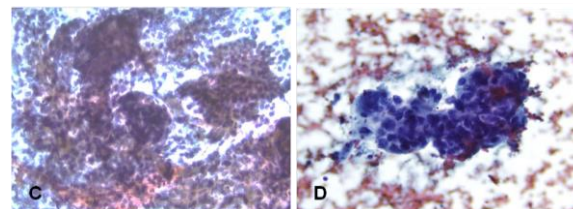
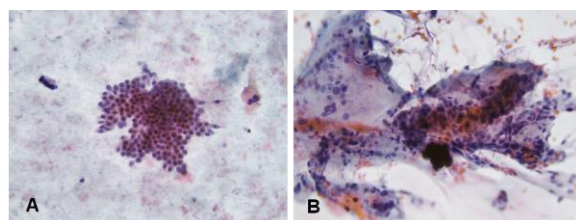
Analisis statistik uji diagnostik dilakukan dengan menggabungkan kategori I (non diagnostik), II (negatif), III (atipik), dan kategori IVA (neoplasma jinak) ke dalam kategori negatif/lesi jinak, kemudian kategori IVB (neoplasma lainnya), kategori V (curiga keganasan), dan kategori VI (positif keganasan) kedalam kategori positif/lesi ganas. Pengelompokkan kategori menjadi kelompok lesi jinak dan lesi ganas didasarkan pada kemiripan dalam manajemen terapi yang hampir serupa dan tidak memberi

dampak klinis yang signifikan.⁶ Pemeriksaan histopatologi digunakan sebagai baku emas/ *gold standard* pada penelitian ini. Diagnosis histopatologik dikategorikan menjadi jinak dan ganas. Kemudian dilakukan perhitungan kesesuaian diagnosis antara pemeriksaan sitologi dan histopatologis dengan cara menilai sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value* (PPV), *negative predictive value* (NPV) dan akurasi (Tabel 9).

Tabel 9. Hasil uji diagnostik prosedur sikatan bilier dan EUS-FNA pankreas.

Prosedur	Sensitivitas	Spesifisitas	Akurasi	PPV	NPV
Sikatan bilier					
CBD-CBD	82,35%	100%	90,90%	100%	84,21%
CBD-Pankreas	37,50%	100%	54,55%	100%	62,50%
CBD-Duodenum	46,67%	100%	48,57%	100%	64,28%
EUS-FNA					
Pankreas-Pankreas	86,67%	100%	92,86%	100%	86,67%
Pankreas-CBD	100%	100%	100%	100%	100%

Karakteristik sitologi setelah dilakukan review berdasarkan standar STNPC dilakukan dengan mengambil sampling sediaan sitologi EUS-FNA pankreas dengan kategori non diagnostik/negatif 10 kasus, atipik 10 kasus, curiga keganasan 4 kasus dan adenokarsinoma 10 kasus. Gambaran karakteristik terlihat sebagai berikut (Gambar 1).



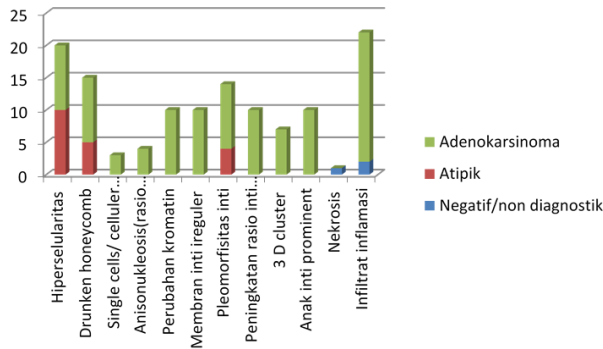
Gambar 1. A. Epitel duktus normal tersusun *honey-comb* (*Papanicolaou*, 100x). B. *Drunken honeycomb*, inti bertumpuk dengan derajat atipia ringan (*Papanicolaou*, 100x). C. Kategori mencurigakan keganasan adenokarsinoma, tampak *drunken honey-comb*, inti membesar, dan anak inti nyata (*Papanicolaou*, 100x). D. Adenokarsinoma, tampak struktur *drunken honey-comb*, sel bertumpuk, anisonukleosis meningkat, dan sebagian anak inti nyata. (*Papanicolaou*, 400x).

Gambaran profil karakteristik sitologi disampaikan dalam Tabel 10.

Tabel 10. Karakteristik sitologi.

Karakteristik sitologi		Negatif n=10 (%)		Atipik n=10 (%)		Curiga ganas n=4(%)		Adenokarsinoma n=(10%)	
		Penilai 1	Penilai 2	Penilai 1	Penilai 2	Penilai 1	Penilai 2	Penilai 1	Penilai 2
		Selularitas Selularitas tinggi Selularitas rendah Drunken honeycomb Kohesifitas sel terganggu/ <i>single cells</i> Ya Anisonukleosis (4:1) Kriteria inti Perubahan kromatin Membran inti ireguler Pleomorfisitas inti Anak inti nyata Ya Rasio N/C meningkat Ya 3D cluster Ya Nekrosis Infiltrat inflamasi Ya	0/10(0) 10/10 (100) 0/10 (0) 0/10(0) 0/10(0) 0/10(0) 0/10(0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0)	0/10(0) 10/10 (100) 0/10 (0) 0/10(0) 0/10(0) 0/10(0) 0/10(0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0)	0/10 (0) 10/10 (100) 7/10(70) 1/10 (10) 2/10 (20) 1/10(10) 2/10 (20) 3/10 (30) 1/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 1/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 1/10 (0)	0/10 (0) 10/10 (100) 5/10(50) 0/10 (0) 0/10(0) 0/10(0) 0/10(0) 0/10(0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0) 0/10 (0)	0/4 (0) 4/4 (100) 3/4(75) 2/4(50) 2/4(50) 2/4(50) 2/4(50) 1/4(25) 4/4(100) 0/4(100) 1/4(25) 4/4(100) 0/4(0) 0/4(0) 0/4(0)	0/4 (0) 4/4 (100) 1/4(25) 0/4(25) 0/4(0) 1/4(25) 4/4(100) 0/4(100) 0/4(100) 0/4(100) 0/4(100) 0/4(100) 0/4(100) 0/4(100)	9/10(90) 1/10(10) 10/10(100) 10/10(100) 10/10(100) 10/10(100) 10/10(100) 10/10(100) 10/10(100) 10/10(100) 10/10(100) 10/10(100) 10/10(100) 10/10(100) 0/10(0) 0/10(0) 2/10(80)

Adapun frekuensi karakteristik sitologi pada kategori non diagnostik/negatif, atipik, curiga keganasan dan adenokarsinoma terlampir (Gambar 2).



Gambar 2. Frekuensi karakteristik sitologi kategori negatif, atipik, curiga keganasan dan adenokarsinoma.

DISKUSI

Kasus keganasan terbanyak yang ditemukan baik pada sikatan bilier maupun EUS FNA pankreas adalah adenokarsinoma, hal ini sesuai dengan berbagai kepustakaan di mana kasus adenokarsinoma merupakan keganasan primer paling banyak dijumpai.¹⁰

Pada telaah retrospektif ini terdapat 27 perbedaan diagnosis yang memberikan hasil negatif palsu di mana negatif palsu terbanyak didapatkan pada sampling sitologi CBD dengan pasangan histopatologi berasal dari duodenum. Nilai spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi terdapat pada sampling sitologi CBD dengan pasangan sediaan histopatologi berasal dari CBD, temuan ini konsisten dengan penelitian sebelumnya.¹⁵ yang menyebutkan spesifisitas dan sensitivitas prosedur sikatan bilier tinggi dalam mendiagnosis suatu keganasan CBD berkisaran 95-100%. Sedangkan sensitivitasnya semakin menurun dari proksimal saluran bilier hingga ke distal sebesar 35-48%. Namun disebutkan pula pada beberapa penelitian lain juga menunjukkan kisaran sensitivitas yang meningkat. Perbedaan nilai sensitivitas ini belum diketahui sebabnya, namun beberapa hal seperti pengalaman *pathologist*, tehnik pengambilan sampel dan perbedaan hasil kategori sitologi dapat dipikirkan. Permasalahan penting pada tindakan sikatan CBD adalah tingginya nilai negatif palsu. Sehingga klinisi harus berhati-hati dalam pengambilan sampel sikatan CBD. Pengambilan ulang sampel dikatakan

dapat meningkatkan sensitivitas.¹⁶

Pada kasus EUS-FNA pankreas didapatkan 4 kasus dengan hasil false negatif. Hasil spesifitas yang sangat baik sebesar 100% dan nilai sensitivitas yang juga tinggi (86-100%). Hal ini sejalan dengan penelitian Lai P, *et al.*¹⁷ di mana didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dari prosedur EUS-FNA pankreas dalam mendiagnosis kasus keganasan.

Pada telaah ini ditemukan kasus negatif palsu dengan hasil sitologi negatif dan hasil histopatologi adenokarsinoma di mana didapatkan gambaran sel dengan selularitas rendah, struktur sel *honeycomb*, dan kriteria inti dalam batas normal. Hal ini sesuai dengan kategori negatif karena hanya didapatkan sel epitel duktal jinak, sesuai dengan kriteria *The Papanicolaou society of cytopathology* dan penelitian Sugimoto S, *et al.*¹⁸ bahwa apusan sitologi dikategorikan negatif apabila hanya didapatkan sel epitel jinak atau tidak tampak sel atipik atau sel neoplastik.

Pada kasus negatif palsu lainnya dari kategori sitologi atipik didapatkan diagnosis histopatologi yang tidak sesuai yaitu adenokarsinoma dan sekelompok sel atipik curiga suatu keganasan. Gambaran sitologi kasus dengan hasil diagnosis histopatologi adenokarsinoma menunjukkan selularitas agak tinggi, struktur sel *honeycomb*, kriteria inti bertumpuk dan sebagian membesar.

Pada penelitian ini juga didapatkan kasus false negatif lainnya dengan kategori sitologi neoplasma lainnya yaitu suatu kistadenoma dengan inti atipia ringan dengan hasil diagnosis histopatologi adalah *Mucinous cystic neoplasm with associated Invasive adenocarcinoma*. IPMN dan MCN memiliki karakteristik produksi musin yang jelas (musin ekstraseluler), peningkatan kadar *Carcinoembryonic antigen* (CEA) >192ng/ml, atau adanya bukti mutasi KRAS atau GNAS, dan atau tampak sel epitel neoplastik (epitel musinosum derajat rendah, sel atipik derajat tinggi).^{9,19} Pada sediaan sitologi ini didapatkan banyak *foam cells*, leukosit dan sedikit sel epitel kelenjar dengan inti atipia ringan. Tidak ditemukan gambaran musin yang jelas (musin ekstraseluler). Atipia ringan pada kasus ini mungkin saja disebabkan oleh proses reaktif ataupun suatu displasia ringan. Diagnosis sitologi suatu neoplasma kista musinosum ditentukan dengan ditemukan musin ekstra-

seluler dan atau neoplasma epitelial musinosum dengan berbagai derajat atypia. Pada kasus ini tidak ditemukan musin ekstraseluler. Berdasarkan penelitian Amber *et al.*²⁰ nilai sensitivitas prosedur EUS-FNA untuk diagnosis neoplasma kistik musinosum berkisar 34,5%-63% dengan akurasi 59%.

Pada penelitian ini didapatkan pula kasus sitologi dengan kategori diagnosis *acinic cell carcinoma*, dengan diagnosis banding *benign pancreatic acinar tissue*, dan *well differentiated duct adenocarcinoma*. Hasil diagnosis histopatologi adalah Adenokarsinoma berdiferensiasi buruk pada CBD. Pada karsinoma sel asinar didapatkan kelompokan sel hiper-seluler, membentuk klaster kohesif longgar, dengan inti berbentuk bulat atau poligonal, inti pleomorfik ringan, dengan anak inti nyata, kromatin kasar, membran inti ireguler, sitoplasma bergranular dan bervakuola.²² Pada sediaan ini didapatkan gambaran kelompokan sel-sel yang tersusun dalam pola asinar, sebagian tersebar individual, dengan inti pleomorfik ringan, kromatin halus, beberapa dengan anak inti nyata, sitoplasma banyak dan bergranula. Gambaran ini didiagnosis sebagai karsinoma sel asinar, namun masih dengan diferensial diagnosis dengan entitas *benign pancreatic acinar tissue* karena masih ditemukan kelompokan sel asinar normal yang membentuk struktur *honeycomb*. Diagnosis banding lainnya yaitu duktal adenokarsinoma berdiferensiasi baik di mana gambaran sitomorfologinya berupa sel neoplasma dengan selularitas tinggi, *drunken honeycomb*, serta didapatkan inti sel anisonukleolus, kromatin kasar, membran inti ireguler, anak inti nyata.²² Adenokarsinoma berdiferensiasi buruk ditentukan berdasarkan kombinasi derajat diferensiasi glandular, produksi musin, aktivitas mitosis, dan gambaran inti.²³

Pada kasus lainnya ditemukan kategori sitologi tumor ganas *condong pancreatic neuroendocrine tumor (islet cell tumor)*, yang didiagnosis histopatologi sebagai karsinoma pankreas pT3N1M1, kemungkinan berasal dari karsinoma endokrin pankreas dengan diagnosis banding tipe campuran asinar dengan karsinoma endokrin. Gambaran sitologi pada kasus ini menunjukkan sel yang hiperseluler, tersebar sebagian individual, beberapa inti terletak plasmasitoid, kromatin kasar, sitoplasma sedikit. Kriteria ini dapat memenuhi suatu *well differentiated neuroendocrine tumor*.²³

Pada telaah retrospektif ini juga didapatkan kasus dengan hasil pemeriksaan sitologi menunjukkan suatu tumor ganas yang sulit ditentukan jenisnya. Pada pemeriksaan histopatologi didapatkan gambaran tumor ganas dengan diagnosis banding suatu tumor neuroendokrin karsinoma. Pada gambaran sitologi EUS-FNA pankreas menunjukkan sel-sel tumor yang tersusun berkelompok longgar, sebagian tersebar individual, berinti bulat/oval, sebagian pleomorfik, sitoplasma sedikit. Gambaran sitologi ini tidak spesifik mengarah pada suatu entitas tumor tertentu sehingga diagnosis masih berupa tumor ganas yang sulit ditentukan jenisnya. Dari gambaran histopatologik ditemukan sel-sel tumor yang tersusun solid, berinti bulat/oval, sebagian hiperkromatik, anak inti umumnya tidak nyata, sitoplasma eosinofilik. Gambaran histopatologik kasus ini tidak juga menunjukkan gambaran yang khas namun dari hasil pemeriksaan imunohistokimia didapatkan ekspresi positif pada marker-marker neuroendokrin sehingga dapat mengarah pada suatu karsinoma neuroendokrin pankreas.

Berdasarkan kriteria profil sitologi kategori negatif memiliki selularitas rendah (100%), dan struktur *honeycomb* (100%), kriteria inti normal (100%). Kategori atipik memiliki selularitas rendah (100%), struktur *drunken honeycomb* (60%), single cells (5%), anisonukleosis (10%), perubahan kromatin (10%), membran inti ireguler (5%), pleomorfisitas inti (15%), dan peningkatan N/C ratio (5%). Kategori curiga keganasan memiliki selularitas rendah (100%), struktur *drunken honeycomb* (50%), single cells (37,5%), anisonukleosis (0%), perubahan kromatin (37,5%), membran inti ireguler (75%), pleomorfisitas inti (75%), dan peningkatan N/C ratio (62,5%). Kategori positif keganasan memiliki selularitas tinggi (95%), struktur sel *drunken honeycomb* (100%), kohesifitas sel terganggu (85%), kriteria inti anisonukleosis (90%), perubahan kromatin (100%), membran inti ireguler (100%), pleomorfisitas inti (100%), rasio inti dan sitoplasma meningkat (100%), 3D klaster (90%), anak inti prominen (100%) (Tabel 10). Hal ini sesuai dengan kriteria *The Papanicolaou society of cytopathology*⁹ bahwa apusan sitologi dikategorikan negatif apabila hanya didapatkan sel epitel jinak atau tidak tampak sel atipik atau sel neoplastik.⁹ Kategori atipik bila ditemukan gangguan polaritas sel ringan menyerupai *drunken honeycomb*, inti bertumpuk dengan derajat

atipia ringan, ditemukan beberapa sel atipik yang tidak dapat dibedakan dengan sel atipik karena reaktif. Kriteria positif keganasan setidaknya menunjukkan 3 dari 6 kriteria sitologi dalam mendiagnosis adenokarsinoma pankreas. Kriteria sitologi yang digunakan adalah *drunken honeycomb*, anisonukelosis 4:1, membran inti ireguler, inti membesar atau rasio N/C meningkat, perubahan kromatin, dan anak inti nyata. Berdasarkan penelitian Avadhani, *et al.*¹² akurasi diagnosis keganasan makin meningkat apabila didapatkan ≥ 3 dari 11 karakteristik sitologi keganasan dapat diidentifikasi yaitu hiperseluler, kelompokan sel tiga gimensi, diskohesif, rasio N/C meningkat, inti *moulding*, sitoplasma bervakuol, populasi dua sel, inti hiperkromatik, membran inti ireguler, anak inti membesar, dan inti pleomorfik.

KESIMPULAN

Diagnosis sitologi sikatan bilier dan EUS-FNA dapat secara akurat ditegakkan dengan dibantu oleh keterangan klinis dan pemeriksaan radiologik yang akurat.

Pemeriksaan sitologi sikatan bilier dan EUS-FNA dapat menjadi alternatif. Sitologi sikatan bilier memiliki sensitivitas yang moderat namun nilai spesifisitas yang tinggi untuk menilai keganasan. Sitologi EUS-FNA pankreas memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik. Namun untuk diagnosis definitif harus dilakukan pemeriksaan histopatologik sebagai *gold standar*. Pelaporan sitologi lesi pankreatobilier dengan metode yang dipublikasikan oleh *The Papanicolaou society cytopathology* sangat membantu dalam mempertajam diagnosis sitologi, sehingga membantu dalam menetapkan pilihan terapi pasien.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih saya tujukan kepada pembimbing penelitian saya atas waktu dan bimbingannya dalam pembuatan penelitian retrospektif ini. Terima kasih juga saya sampaikan kepada teman-teman peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomik atas dukungannya. Semoga penelitian retrospektif ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

DAFTAR PUSTAKA

1. Van Dyke AL, Shiels MS, Jones G, Pfeiffer RM, *et al.* Biliary Tract Cancer Incidence

- and Trends in the United States by Demographic Group, 1999-2013. HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2019;176:139-48.
2. Halfdanarson TR, Haraldsdottir S, Borad MJ. Advances in systemic therapy for advanced pancreatobiliary malignancies. *F1000Research.* 2013;2:105.
3. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Kanker di Indonesia Tahun 2015: data histopatologik. Jakarta: Badan Registrasi Kanker; 2017.
4. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: Global trends, etiology and risk factors. *World J Oncol.* 2019;10:10-27.
5. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018;24:4846-61.
6. Mallik MK, Qadan LR, Al Naseer A, Al Ali A, Al Ansari T, Naquib SAI, *et al.* The applicability of papanicolaou society of cytopathology system on reporting endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology specimens of pancreatic lesions in situations with limited availability of ancillary tests. Experience at a single laboratory. *Cytopathol.* 2020;31:564-71.
7. Geramizadeh B, Moughali M, Shahim-Aein A, Memari S, Ghetmiri Z, Taghavi A, *et al.* False negative and false positive rates in common bile duct brushing cytology, a single center experience. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench.* 2018;11:296-300.
8. Volmar KE, Vollmer RT, Routbort MJ, Creager AJ. Pancreatic and bile duct brushing cytology in 1000 cases: Review of findings and comparison of preparation methods. *ACS Journals.* 2006;108:231-8.
9. Pitman MB, Layfield LJ. Guidelines for pancreatobiliary cytology from the papanicolaou society of cytopathology: A review. *Cancer Cytopathol.* 2014;122:399-411.
10. Mostafa ME, Seven IE, Pehlivanoglu B, Adsay V. Pathologic classification of "pancreatic cancers" : current concepts and challenges. *National Library of Medicine.* 2017; 6:59.
11. Edmundowicz S, Kasal K, Ascp CT, Walsh

- D, Lu DW. Endoscopic Ultrasound Guided Fine-Needle Aspiration A 3-Year Experience and Review of The Literature. *American Cancer Society*.2002;362-9.
12. Avadhani V, Hacıhasanoglu E, Memis B, Pehlivanoglu B, Hanley KZ, Krishnamurti U, *et al*. Cytologic predictors of malignancy in bile duct brushings: a multi-reviewer analysis of 60 cases. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2017;30:1273-86.
 13. Yoon WJ, Pitman MB. Cytology specimen management, triage and standardized reporting of fine needle aspiration biopsies of the pancreas. *J Pathol Transl Med*. 2015;364-72.
 14. Mounzer R, Yen R, Marshall C, Sams S, Mehrotra S, Said MS. Interobserver agreement among cytopathologists in the evaluation of pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology specimens. *Endos Int Open*. 2016;812-9.
 15. Shi C, Liu E. Anatomy, Histology, and Function of the Pancreas [Internet]. *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*. Elsevier Inc; 2014. p. 2229-42.
 16. Bar U, Kuzu JG, G BÖ, Turhan N, Parlak E, GS Di, *et al*. The diagnostic value of brush cytology alone and in combination with tumor markers in pancreaticobiliary strictures. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015.
 17. Lai J, Yue Y, Zhang W, Zhou Y, Frishberg D, Jamil LH, *et al*. Pancreatology comparison of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration and PET/CT in preoperative diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatol*. 2017;17:617-22.
 18. Sugimoto S, Matsubayashi H, Kimura H, Sasaki K, Nagata K, Ohno S, *et al*. Diagnosis of bile duct cancer by bile cytology: usefulness of post-brushing biliary lavage fluid. *Endosc Int Open*. 2015;323-8.
 19. Smith AL, Abdul Karim FW, Goyal A. Cytologic categorization of pancreatic neoplastic mucinous cysts with an assessment of the risk of malignancy: A retrospective study based on the papanicolaou society of cytopathology guidelines. *Cancer Cytopathol*. 2016;124:285-93.
 20. Mustafa S, Hruban RH, Ali SZ. Science direct acinar cell carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic and cytomorphologic review. *J Am Soc Cytopathol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2020.04.005>
 21. Sigel CS, Klimstra DS. Cytomorphologic and immunophenotypical features of acinar cell neoplasms of the pancreas. *Cancer Cytopathol*. 2013;121:459-70.
 22. Hruban RH, Boffetta P, Hiraoka N, Kato Y, Kern SE, Klimstra DS, *et al*. Tumours of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 5th ed. Lyon: IARC; 2019. p.322-32.
 23. Campbell F, Verbeke CS, eds. *Pathology of the Pancreas; A practical approach*. London: Springer-Verlag; 2013.
 24. Fabbri C, Fuccio L, Fornelli A, Antonini F, Liotta R, Frazzoni L, *et al*. The presence of rapid on-site evaluation did not increase the adequacy and diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition of solid pancreatic lesions with core needle. *Surg Endosc*. 2017;31:225-30.