

## Akurasi Diagnostik dan Analisis Gambaran Sitomorfologi Biopsi Aspirasi Jarum Halus pada Lesi Kelenjar Liur Berdasarkan Klasifikasi *The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology (MSRSGC)*

Amelia Fossetta Manatar, Lisawati

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

Received : 18-05-2021

Accepted : 26-07-2021

Published : 12-09-2022

Penulis korespondensi: Dr. dr. Lisawati, SpPA(K)

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
Jakarta

e-mail: lisawatidr@gmail.com; e-mail: ameliananatar23@gmail.com

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Biopsi aspirasi jarum halus (BAJH) merupakan metode yang efektif, sederhana dan aman dalam menilai lesi keejlar liur. Gambaran morfologi yang bervariasi serta sitomorfologi yang saling tumpang tindih, mengakibatkan sulitnya dalam mendiagnosis lesi kelenjar liur. Akurasi diagnostik BAJH bisa menjadi tantangan tersendiri bagi ahli patologi karena spektrum morfologi kelenjar liur yang heterogen. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui akurasi diagnostik dan menganalisa gambaran sitomorfologi aspirasi lesi kelenjar liur berdasarkan *The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology (MSRSGC)*.

#### Metode

Dilakukan penelusuran sediaan sitologi lesi kelenjar liur tahun 2015-2019 pada arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM. Didapatkan 215 kasus sitologi lesi kelenjar liur, kemudian dilakukan penelusuran sediaan histopatologiknya, dievaluasi kembali serta diklasifikasikan berdasarkan MSRSGC. Terdapat 106 kasus data berpasangan sitologi-histopatologik, 25 kasus di antaranya dieksklusi karena tidak memenuhi kriteria untuk pemeriksaan ulang.

#### Hasil

Kasus lesi kelenjar liur sejak tahun 2015-2019 berjumlah 81 kasus yang dilakukan penilaian dan diklasifikasi ulang berdasarkan MSRSGC, terdiri atas 8 non diagnostik, 1 non neoplastik, 1 *atypical of undetermined significance (AUS)*, 39 tumor jinak, 10 *salivary gland neoplasm of undetermined malignant potential (SUMP)*, 6 *suspicious for malignancy (SFM)* dan 16 tumor ganas. Tiga kasus di antaranya memiliki diagnosis berbeda yang memberikan hasil negatif palsu pada sediaan non diagnostik dan tumor jinak. Nilai sensitivitas 91,17%, spesifisitas 97,43%, *positive predictive value (PPV)* 96,87%, *negative predictive value (NPV)* 92,68% dan akurasi 94,52%.

#### Kesimpulan

Diagnosis sitologi aspirasi jarum halus dapat secara akurat ditegakkan dengan kombinasi keterangan klinik dan pemeriksaan radiologik namun untuk diagnosis definitif masih memerlukan pemeriksaan histopatologik. Klasifikasi MSRSGC sangat membantu dalam penegakan diagnosis sitologi kelenjar liur.

**Kata kunci:** akurasi diagnostik, lesi kelenjar liur, MSRSGC, sitologi aspirasi jarum halus.

## Diagnostic Accuracy and Analysis of Cytomorphological Images of Fine Needle Aspiration Biopsy in Salivary Gland Lesions Based on The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology (MSRSGC) Classification

### ABSTRACT

#### Background

Fine needle aspiration cytology (FNAC) is an effective, simple, and safe method of assessing salivary glandular lesions. The diagnosis of FNAC can be challenging for pathologists because of the heterogeneous morphological spectrum and overlapping of cytomorphologic salivary glands. The aim is to determine the diagnostic accuracy and analyze the cytomorphology of salivary glands aspiration based on The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology (MSRSGC).

#### Methods

A search for cytological preparations for salivary gland lesions in 2015-2019 was carried out in the archives of the Department of Anatomic Pathology, FKUI/RSCM. There were 215 cases of cytology of salivary gland lesions which re-evaluated and classified based on MSRSGC. There were 106 cases of cytologic-histopathologic paired data, 25 of which were excluded because the specimens were not filled the criteria for re-examination.

#### Results

There were 81 cases of salivary gland lesions since 2015-2019 which were assessed and reclassified based on MSRSGC, consisting of 8 non-diagnostic, 1 non-neoplastic, 1 case of atypical of undetermined significance (AUS), 39 benign tumors, 10 salivary gland neoplasm of undetermined malignant potential (SUMP), 6 suspicious for malignancy (SFM) and 16 malignant tumors. Three of these cases had a different diagnosis result in false-negative on non-diagnostic and benign tumors. The sensitivity value was 91.17%, specificity 97.43%, positive predictive value (PPV) 96.87%, negative predictive value (NPV) 92.68% and 94.52% accuracy.

#### Conclusion

The diagnosis of fine needle aspiration cytology can be accurately achieved by a combination of clinical information and radiological examination, however a histopathologic examination is still required for definitive diagnosis. MSRSGC classification is very helpful in the diagnosis of salivary gland cytology.

**Key words:** diagnostic accuracy, fine needle aspiration cytology, MSRSGC, salivary gland lesion.

## PENDAHULUAN

Neoplasma kelenjar liur memiliki frekuensi lebih kurang 6% dari keseluruhan tumor kepala dan leher, serta 0,3% dari seluruh keganasan. Insidennya bervariasi dari 0,4-13,5 kasus per 100.000 individual.<sup>1,2</sup> Berdasarkan data Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia, neoplasma kelenjar liur tercatat mengalami peningkatan dalam 10 tahun terakhir, yaitu sekitar 120 kasus pada tahun 2005 menjadi 335 kasus pada tahun 2015.<sup>3</sup>

Pemeriksaan sitologi biopsi aspirasi jarum halus (BAJH) merupakan pemeriksaan sederhana, minimal invasif, relatif cepat dan aman untuk dikerjakan. BAJH memiliki angka sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.<sup>2</sup> Berdasarkan literatur yang ada, didapatkan rata-rata nilai sensitivitas dan spesifisitas BAJH pada kelenjar liur masing-masing 69,1%-98% dan 88%-100%.<sup>4,5</sup> Pemeriksaan BAJH sangat membantu untuk membedakan lesi primer dan metastasis, tetapi pada beberapa keadaan sulit untuk menentukan lesi primer dari kelenjar liur ataupun berasal jaringan/struktur disekitarnya. Spektrum morfologi yang heterogen pada lesi kelenjar liur masih menjadi masalah dan tantangan sendiri bagi ahli sitopatologi untuk menegakkan diagnosis yang akurat. Diagnosis kelenjar liur sangat dipengaruhi oleh lokasi dilakukannya aspirasi (bagian kistik atau padat), kualitas apusan dan pewarnaan serta pengalaman dari ahli sitopatologi, sehingga hal-hal tersebut sangat perlu diperhatikan dalam penegakkan diagnosis lesi kelenjar liur.<sup>6</sup>

*American Society of Cytopathology* (ASC) dan *The International Academy of Cytology* (IAC) membuat sistem klasifikasi pelaporan diagnostik lesi kelenjar liur yang dikenal dengan *The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology* (MSRSGC) tahun 2015.<sup>1</sup> MSRSGC dibuat untuk mendapatkan standarisasi keseragaman pelaporan diagnostik lesi kelenjar liur. Pelaporan menggunakan sistem tersebut dapat membantu memberikan informasi yang baik kepada klinisi oleh ahli patologi untuk tatalaksana pasien selanjutnya.<sup>1,7</sup> Sistem klasifikasi tersebut hampir sama dengan sistem klasifikasi yang dibuat untuk sitologi tiroid, serviks, pankreatobilier, respirasi dan urin. MSRSGC membagi pelaporan sitopatologi kelenjar liur ke dalam 6 kategori yaitu non diagnostik, non neoplastik, *atypical of undeter-*

*mined significance* (AUS), neoplasma (jinak dan *salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential-SUMP*), *suspicious for malignancy* (SFM) dan tumor ganas. Selain memberikan kriteria diagnosis berdasarkan kategori, dalam MSRSGC juga dibahas mengenai penerapan risiko keganasan/*risk of malignancy* (ROM) dan rekomendasi manajemen tatalaksana setiap kategori.<sup>1</sup>

Tujuan penelitian retrospektif ini adalah untuk mengetahui data lesi kelenjar liur di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM sejak tahun 2015-2019 dan menentukan akurasi diagnostik BAJH kelenjar liur berdasarkan MSRSGC.

## METODE

Pengambilan data kasus BAJH dilakukan dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM sejak tahun 2015-2019, baik sediaan dari RSCM atau rumah sakit luar, yang kemudian ditelusuri sediaan histopatologiknya. Beberapa data yang juga ikut dicatat adalah jenis kelamin, umur dan lokasi tumor.

Sediaan sitologi yang berpasangan dan tidak berpasangan tetap dimasukkan untuk data deskripsi jenis kelamin, umur dan lokasi tumor. Sediaan yang dianalisa adalah sediaan sitologi yang memiliki sediaan histopatologik. Seluruh kasus sitologi yang ditemukan berjumlah 215 kasus. Sediaan yang berpasangan sitologik-histopatologik berjumlah 106 kasus. Dari 106 kasus tersebut, terdapat 25 kasus yang tidak ditemukan sediaan sitologinya. Sediaan sitologi kemudian dilakukan klasifikasi ulang ke dalam sistem pelaporan lesi kelenjar liur menggunakan MSRSGC. Sediaan sitologi yang dinilai diwarnai dengan pewarnaan papanicolau dan giemsa, sedangkan sediaan histopatologik dengan pewarnaan hematoksilin eosin.

Diagnosis sitologi berdasarkan MSRSGC dibagi menjadi 6 kategori, yaitu kategori I: non diagnostik, kategori II: non neoplastik, kategori III: *atypia of undetermined significance* (AUS), kategori IVA: tumor jinak, kategori IVB: *neoplasma-salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential* (SUMP), kategori V: *suspicious for malignancy* (SFM), dan kategori VI: tumor ganas.

## HASIL

Sebaran data karakteristik pasien mencakup usia, jenis kelamin dan lokasi lesi

diuraikan seperti pada Tabel 1. Didapatkan rentang usia pada penelitian ini yaitu dari 6 -77 tahun dengan median 41 tahun. Dari data jenis kelamin didapatkan sebanyak 100 laki-laki dan 115 perempuan dengan perbandingan laki-laki:perempuan adalah 1:1,15. Lokasi terbanyak pada parotis yaitu 154/215 (71,6%).

Kasus sitologi lesi kelenjar liur dari tahun 2015-2019 di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM yang memiliki sediaan histopatologinya dan dilakukan klasifikasi ulang berdasarkan MSRSGC berjumlah 81 kasus, yaitu 8 kasus non diagnostik, 1 kasus non neoplastik, 1 kasus AUS, 39 kasus tumor jinak, 10 kasus SUMP, 6 kasus SFM dan 16 kasus tumor ganas (Tabel 2).

Tabel 1. Distribusi karakteristik usia, jenis kelamin dan lokasi lesi kelenjar liur berdasarkan pemeriksaan sitologi di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM 2015-2019.

Karakteristik	Jumlah (%) (n=215)
Jenis kelamin	
Laki-laki	100 (46,5%)
Perempuan	115 (53,5%)
Usia (tahun)	
0-20	16 (7,4%)
21-30	27 (12,6%)
31-40	37 (17,2%)
41-50	42 (19,5%)
51-60	44 (20,5%)
>60	49 (22,8%)
Lokasi	
Parotis	154 (71,6%)
Submandibula	41 (19,1%)
Lain-lain	20 (9,3%)

Tabel 2. Distribusi lesi kelenjar liur berdasarkan klasifikasi MSRSGC di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2015-2019.

Diagnosis Sitologi berdasarkan MSRSGC	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Non diagnostik	2	0	2	2	2	8
Non neoplastik	0	0	0	0	1	1
AUS	1	0	0	0	0	1
Tumor jinak	3	10	14	8	4	39
SUMP	3	2	4	0	1	10
SFM	0	1	1	3	1	6
Tumor ganas	0	7	3	2	4	16
Total	9	20	24	15	13	81

Klasifikasi ulang diagnosis berdasarkan MSRSGC dilakukan dengan distribusi interpretasi diagnosis setiap kelompok ditampilkan pada tabel 4 dan 5. Secara keseluruhan, persentase dari setiap kategori adalah: non diagnostik sebanyak 9,87%, non neoplastik didapatkan 1 kasus yaitu dengan diagnosis sialadenitis kronik (1,23%). Kategori AUS (kategori III) juga hanya

didapatkan 1 kasus dengan hasil pemeriksaan histopatologi sebagai lesi limfoproliferatif curiga ke arah limfoma maligna non Hodgkin (1,23%). Tumor jinak (kategori IVA) merupakan kelompok dengan jumlah kasus terbanyak, yaitu berjumlah 39/81 kasus (48,14%) dengan diagnosis terbanyak adalah adenoma pleomorfik (28/39) diikuti oleh tumor Warthin (11/39) (Tabel 3).

Tabel 3. Distribusi interpretasi sitologi dan histopatologi berdasarkan klasifikasi MSRSGC kategori I, II, III dan IVA.

Kategori MSRSGC (n)	Jumlah kasus	Interpretasi sitologi (n)	Histopatologi		
			Non neoplastik (n)	Jinak (n)	Ganas (n)
Kategori I Non diagnostik	8	Negatif, tidak ditemukan sel tumor ganas (8)	Kista limfoepitelial (7)	Tumor Warthin (1)	
Kategori II Non neoplastik - Sialadenitis kronik (1)	1	Sialadenitis kronik (1)	Sialadenitis kronik (1)		
Kategori III AUS	1	Inkonklusif, sel atipik (1)			Lesi limfoproliferatif curiga ke arah limfoma maligna non Hodgkin (1).
Kategori IVA Tumor jinak - Adenoma pleomorfik (28) - Tumor Warthin (11)	39	Adenoma pleomorfik (28)  Tumor Warthin (11)		Adenoma pleomorfik (26)  Tumor Warthin (11)	Karsinoma ex Adenoma pleomorfik (2).

Kategori SUMP (IVB) berjumlah 10/81 kasus (12,34%) dengan kasus yang sulit untuk

ditentukan sifat keganasannya sehingga menghasilkan beberapa diagnosis banding.

SFM (kategori V) didapatkan hasil 6/81 kasus (7,40%) dan tumor ganas (kategori VI) berjumlah 16/81 kasus (19,75%). Tumor ganas

terbanyak yang didapatkan adalah karsinoma mucoepidermoid 8/16 kasus (50%) (Tabel 4).

Tabel 4. Distribusi interpretasi sitologi dan histopatologi berdasarkan klasifikasi MSRS GC kategori IVB, V dan VI.

Kategori MSRS GC (n)	Jumlah kasus	Interpretasi sitologi (n)	Histopatologi		
			Non neoplastik (n)	Jinak (n)	Ganas (n)
Kategori IVB SUMP	10	Neoplasma kelenjar liur, kemungkinan suatu keganasan belum dapat disingkirkan (3). Neoplasma onkositik (3)  <i>Low grade malignancy</i> (3)  Neoplasma basaloid (1)			Karsinoma sel asinik (1), Karsinoma mucoepidermoid (2)  Karsinoma sel asinik (1), <i>Oncocytic carcinoma</i> (2) Karsinoma mucoepidermoid (1), Adenokarsinoma NOS (1) <i>Low grade cribriform cystadenocarcinoma</i> (1)
Kategori V SFM	6	Positif, karsinoma (4)  Positif, anak sebar karsinoma (1)  Neoplasma kelenjar liur, kemungkinan karsinoma adenoid kistik belum dapat disingkirkan (1)		<i>Cellular tubulo-trabekular type of basal cell adenoma</i> (1).	<i>Salivary duct carcinoma</i> (3), Karsinoma mucoepidermoid (1) <i>Sebaceous cell carcinoma salivary gland DD/clear cell carcinoma</i> (1) Tumor ganas kelenjar liur yang sulit ditentukan jenisnya (1)
Kategori VI Tumor ganas	16	Karsinoma mucoepidermoid (8) Karsinoma adenoid kistik (6) Karsinoma sel asinik (2)			Karsinoma mucoepidermoid (8)  Karsinoma adenoid kistik (6) Karsinoma sel asinik (2)

Analisis statistik uji diagnostik dilakukan dengan menggabungkan kategori II (non neoplastik), kategori III (AUS) dan kategori IVA (tumor jinak) kedalam kategori negatif/lesi jinak, kemudian kategori IVB (SUMP), kategori V (SFM) dan kategori VI (tumor ganas) kedalam kategori positif/lesi ganas. Pembagian kategori tersebut berdasarkan kondisi setiap kelompok dalam kategori memiliki tatalaksana terapi yang hampir sama dan diskrepansi minor yang ditimbulkan tidak memberikan dampak implikasi klinis yang besar.<sup>6</sup> Pemeriksaan histopatologi digunakan sebagai baku emas/*gold standard* pada penelitian ini. Diagnosis histopatologi dikategorikan menjadi non neoplastik, jinak dan ganas.

Setelah dilakukan eksklusi pada kelompok non diagnostik karena sampel yang tidak adekuat, kemudian ditentukan kesesuaian diagnosis antara pemeriksaan sitologi dan histopatologi serta nilai sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value* (PPV), *negative predictive value* (NPV) dan akurasi. Kesesuaian diagnosis

sitologi-histopatologi diperoleh pada sebanyak 71/73 kasus (97,26%) dan 2/73 kasus (2,74%) yang tidak sesuai dengan jumlah 2 kasus negatif palsu. Tidak didapatkan jumlah kasus positif palsu pada penelitian ini. Sensitivitas didapatkan sejumlah 91,17%, spesifisitas 97,43%, PPV 96,87%, NPV 92,68%, dan akurasi 94,52%.

**DISKUSI**

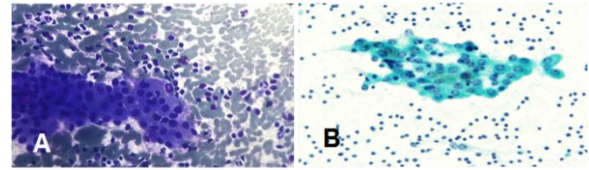
Lokasi terbanyak untuk tumor jinak maupun ganas adalah kelenjar parotis, hal ini sesuai dengan berbagai kepustakaan, dengan frekuensi sekitar 80%. Kasus terbanyak yang ditemukan adalah adenoma pleomorfik, hal ini pun sesuai dengan berbagai kepustakaan di mana kasus adenoma pleomorfik dijumpai dengan frekuensi 60% dari seluruh tumor kelenjar liur.<sup>2,10,11</sup> Tumor ganas terbanyak yang ditemukan pada penelitian ini adalah karsinoma mucoepidermoid, hasil tersebut sesuai dengan kepustakaan dan beberapa penelitian lainnya.<sup>2,13-15</sup>

Pada 81 kasus berpasangan, terdapat 3 perbedaan diagnosis yang memberikan hasil negatif palsu yaitu 1 kasus non diagnostik yang didiagnosis sebagai tumor Warthin pada histopatologi dan 2 kasus sitologi kategori tumor jinak yang memberikan hasil karsinoma ex adenoma pleomorfik. Pada kasus tersebut, spesimen sitologi yang terambil kurang mewakili seluruh lesi. Pada literatur disebutkan bahwa penyebab hasil negatif palsu contohnya pada karsinoma ex adenoma pleomorfik adalah sampel yang tidak representatif sehingga hanya dijumpai komponen adenoma pleomorfiknya saja, tanpa adanya komponen karsinoma derajat tinggi.<sup>1</sup> Pada penelitian ini, tidak terdapat perbedaan diagnostik sitologi tipe neoplasma antara tumor jinak dan ganas sebelum dan setelah dilakukan klasifikasi ulang berdasarkan MSRSGC.

Pada kasus non diagnostik, 1 kasus didiagnosis sebagai tumor Warthin pada pemeriksaan histopatologi. Pada penelitian ini sediaan sitologi tidak representatif karena hanya sedikit mengandung kelompok epitel kelenjar liur disertai sedikit sel-sel limfosit. Hal ini juga dijumpai pada penelitian Hafez *et al* dengan total 118 kasus sitologi-histopatologi kelenjar liur dan laporan kasus negatif palsu yang didapatkan pada diagnosis sitologi non diagnostik yang terdiagnosis sebagai tumor Warthin pada sediaan histopatologi.<sup>6</sup> Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Mullen dan Gibbons terhadap 73 sampel didapatkan 5 sampel dengan kategori non diagnostik dan 1 di antaranya didiagnosis sebagai tumor Warthin pada sediaan histopatologi.<sup>16</sup>

Beberapa literatur dan penelitian menyebutkan bahwa gambaran tumor Warthin dengan sedikit atau tidak ditemukannya sel-sel limfosit menimbulkan kesulitan dalam penegakan diagnosis.<sup>1,17</sup> Tumor Warthin yang memberikan gambaran lesi kistik, ketika cairan diaspirasi memberikan gambaran selularitas yang rendah dan sel-sel neoplastik tidak bisa ditemukan sehingga memberikan hasil negatif palsu.<sup>18</sup> Umumnya biopsi aspirasi jarum halus (BAJH) mampu memperlihatkan gambaran tumor Warthin dengan jelas ditandai oleh adanya latar belakang limfosit yang banyak, beberapa disertai debris nekrotik dan sel-sel onkosit.<sup>12</sup> Pada penelitian retrospektif ini, terdapat 11 kasus yang ditegakkan diagnosisnya sebagai tumor Warthin dengan gambaran khas seperti ditemukannya sel-sel limfosit yang tersebar

disertai sel-sel onkosit. Sel-sel onkosit ditandai oleh sel-sel dengan sitoplasma yang banyak dan batas sitoplasma jelas (Gambar 1).



Gambar 1. Tumor Warthin. A. Sel-sel onkosit tersusun berkelompok disertai latar belakang limfosit. Giemsa, 400 kali. B. Sel-sel onkositik dengan gambaran sitoplasma yang banyak dan batas yang jelas, tampak juga anak inti. Papanicolaou, 400 kali.

Banyak kasus yang memberikan hasil negatif palsu disebabkan karena pengambilan sampel yang tidak adekuat, kesulitan dalam menginterpretasikan lesi kistik, adanya tumor ganas derajat rendah yang dapat memberikan gambaran inti jinak pada sediaan sitologi.<sup>18</sup> Lesi kistik dan fibrotik pada beberapa penelitian dapat memberikan hasil negatif palsu.<sup>6,18</sup>

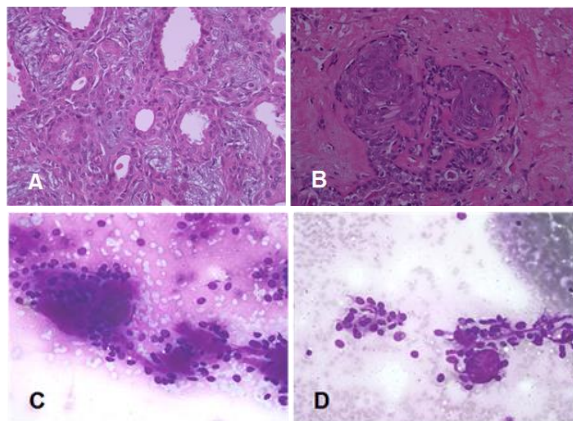
Pada penelitian retrospektif ini, 8 sediaan sitologi yang diklasifikasikan ke dalam kategori non diagnostik tidak dapat dilakukan penilaian dan ditentukan diagnosis oleh karena adekuasi sampel yang tidak memadai secara kuantitas yaitu kurangnya jumlah sel epitel kelenjar liur yang representatif (<60 sel). Hal tersebut sesuai dengan rekomendasi MSRSGC untuk jumlah sel representatif yang kurang dari 60 sel dikategorikan ke dalam kategori non diagnostik.<sup>1</sup>

Tidak ada perbedaan hasil sitologi dan histopatologi pada kategori non-neoplastik yang didiagnosis sebagai sialadenitis kronik. Sedikitnya jumlah kasus non neoplastik pada penelitian ini juga bisa disebabkan oleh karena layanan rumah sakit sebagai rumah sakit tersier atau rujukan, sehingga kasus-kasus non neoplastik tidak banyak dijumpai dan tidak memiliki indikasi untuk dilakukan pembedahan.

Pada kategori AUS, didapatkan 1 kasus yang didiagnosis sebagai lesi limfoproliferatif curiga ke arah limfoma maligna non Hodgkin pada sediaan histopatologi. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Pusztaszeri *et al* didapatkan kasus limfoma yang dijumpai pada sediaan histopatologi tapi memberikan gambaran sel-sel atipik dalam jumlah yang sedikit pada sediaan sitologi sehingga diklasifikasikan dalam kategori AUS sesuai MSRSGC.<sup>19</sup> Pada penelitian ini,

ditemukan komponen limfoid atipik dalam jumlah sedikit, namun kemungkinan suatu lesi limfoproliferatif belum dapat disingkirkan sehingga digolongkan kedalam kategori AUS.

Pada kategori tumor jinak, terdapat 2 kasus dari 39 kasus sitologi yang memberikan hasil negatif palsu yang didiagnosis sebagai adenoma pleomorfik, tetapi hasil histopatologinya menunjukkan karsinoma ex adenoma pleomorfik. Kedua kasus tersebut didiagnosis sebagai adenoma pleomorfik pada sediaan sitologi karena ditemukan sel-sel mioepitel yang tersebar disertai matriks fibriler kondromiksoid yang dapat dilihat secara jelas menggunakan pulasan Giemsa (Gambar 2). Pada sediaan tersebut tidak ditemukan adanya pleomorfisitas inti, anak inti nyata, mitosis dan nekrosis yang biasanya dijumpai pada keganasan, terlebih khusus pada diagnosis karsinoma ex adenoma pleomorfik. Keadaan-keadaan tersebut dapat juga merupakan bagian dari karsinoma derajat tinggi lainnya seperti *salivary duct carcinoma*, adenokarsinoma, dan lain-lain.<sup>1</sup> Riwayat klinis pasien seperti pembesaran ukuran tumor yang cepat dan riwayat diagnosis adenoma pleomorfik sebelumnya merupakan beberapa informasi yang sangat membantu untuk menegakkan diagnosis.<sup>1</sup>



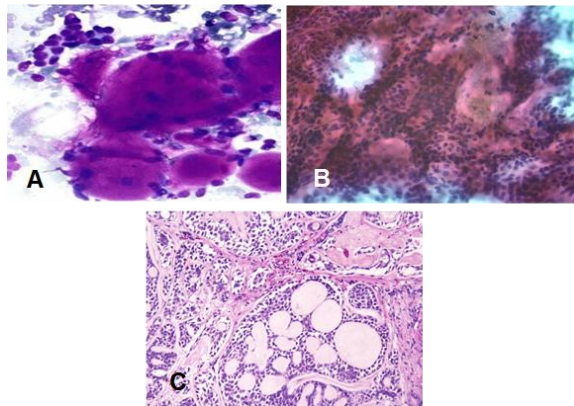
Gambar 2. Adenoma pleomorfik. A dan B. Tampak sel-sel mioepitel tersebar disertai matriks fibriler di antaranya. Giemsa, 100 kali; C. Jaringan tumor tersusun tubular dilapisi epitel dengan atipia inti dan mitosis (transformasi karsinoma ex adenoma pleomorfik). HE, 400 kali; D. Pulau-pulau epitelial dengan diferensiasi sel skuamosa pada karsinoma ex adenoma pleomorfik. HE, 400 kali.

Adenoma pleomorfik memperlihatkan gambaran bifasik yang terdiri atas komponen

epitelial dan stroma. Adenoma pleomorfik memiliki spektrum morfologi yang lebar dan heterogen sehingga bisa memberikan tantangan bagi ahli sitopatologi.<sup>2</sup> Adenoma pleomorfik dengan sel skuamosa metaplastik dan komponen musinosum bisa menyerupai gambaran karsinoma mukoepidermoid sehingga mengakibatkan kesalahan diagnosis.<sup>2,6</sup> Sel-sel mioepitel memiliki sitomorfologi plasmasitoid, spindle dan stelata. Sediaan dengan banyak sel mioepitel yang plasmasitoid harus bisa dibedakan dengan limfoma dan proliferasi sel plasma.<sup>2,6,20</sup>

Ketidaksesuaian diagnosis sitologi adenoma pleomorfik dan karsinoma ex adenoma pleomorfik pada sediaan histopatologi juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Singh *et al*, di mana pada penelitian tersebut dari 56 kasus sitologi dan histopatologi yang berpasangan, didapatkan 4 kasus diagnosis sitologi yang tidak sesuai dengan histopatologinya. Didapatkan 1 kasus karsinoma ex adenoma pleomorfik yang didiagnosis sebagai adenoma pleomorfik pada sediaan sitologi. Hal tersebut bisa terjadi dikarenakan sediaan yang kurang representatif sehingga menyebabkan kesalahan diagnosis.<sup>21</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Klijanienko *et al* mendapatkan hasil bahwa karsinoma ex adenoma pleomorfik merupakan tumor ganas terbanyak yang sering memberikan hasil negatif palsu paling tinggi pada sediaan sitologi.<sup>22</sup> Beberapa penelitian melaporkan seringnya terjadi kesalahan interpretasi diagnosis sitologi pada kasus adenoma pleomorfik dengan karsinoma adenoid kistik terutama karena matriks pada kedua lesi dapat mirip satu sama lain, di mana kadang-kadang matriks pada karsinoma adenoid kistik secara fokal dapat tampak fibriler yang menyerupai dengan matriks adenoma pleomorfik, pada keadaan seperti ini bentuk matriks sangatlah penting untuk membedakan keduanya selain karakteristik sel dan atipia inti.<sup>1,2,11</sup> Pada karsinoma adenoid kistik, dijumpai matriks globul sferis homogen, dengan batas yang tegas dikelilingi oleh sel-sel basaloid. Sel basaloid dikarakteristikan sebagai sel berinti bulat/oval, tidak tampak anak inti dan sitoplasma sedikit. Pada beberapa keadaan spesimen yang adekuat, dapat juga dijumpai gambaran struktur kribriiform (Gambar 3).





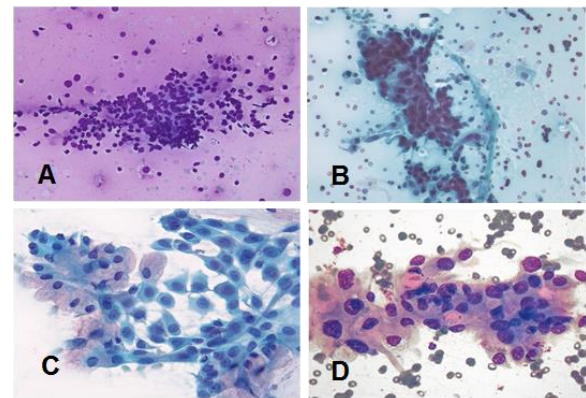
Gambar 3. Karsinoma adenoid kistik. A. Matriks bentuk sferis, berbatas tegas, dikelilingi sel basaloid. Giemsa, 400 kali. B. Sel-sel basaloid yang membentuk struktur kribrifom. Papanicolaou, 100 kali. C. Histopatologi struktur kribriform pada karsinoma adenoid kistik. HE 100 kali.

Kategori SUMP dengan 10 kasus yang ada, 9 kasus di antaranya merupakan kasus tumor ganas dengan histopatologi 2 kasus karsinoma sel asinik, 3 kasus karsinoma mucoepidermoid, 2 kasus *oncocytic carcinoma*, 1 kasus adenokarsinoma NOS dan 1 kasus *low grade cribriform cystadenocarcinoma*. SUMP merupakan salah satu kategori yang menjadi tantangan pada penegakan diagnosis sitologi kelenjar liur. Kategori tersebut memiliki spektrum morfologi yang lebar, di mana keganasan derajat rendah tidak bisa disingkirkan dari tumor jinak/kategori *benign* yang menunjukkan gambaran sitologi tertentu seperti sel-sel basaloid, onkositik dan *clear cell*. Kurangnya gambaran karakteristik neoplasma tertentu sulit untuk menentukan diagnosis secara pasti.<sup>1,6</sup>

Karsinoma mucoepidermoid merupakan jenis tumor ganas yang paling banyak ditemui pada penelitian ini. Hasil tersebut sesuai dengan hasil beberapa penelitian lainnya.<sup>13-15</sup> Karsinoma mucoepidermoid juga merupakan tumor ganas terbanyak yang sering menimbulkan kesulitan dalam interpretasi hasil sitologi.<sup>6,13</sup> Ditemukannya sel mukus, sel intermediet dan sel epidermoid merupakan hal yang penting untuk menegaskan diagnosis karsinoma mucoepidermoid, tetapi pada kebanyakan kasus tidak semua komponen tersebut bisa ditemukan. Aspirasi cairan kistik dengan latar belakang musin dan sel-sel limfosit dapat memberikan hasil negatif palsu. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa karsinoma mucoepidermoid

derajat rendah tidak bisa disingkirkan dari keadaan tersebut.<sup>13-15</sup>

Pada kasus sitologi yang didiagnosis sebagai tumor ganas karsinoma mucoepidermoid didapatkan karakteristik gambaran sel-sel tumor ganas yang menunjukkan diferensiasi sel-sel karsinoma mucoepidermoid seperti sel mukus, intermediet dan sel epidermoid.<sup>12</sup> Pada penelitian ini, didapatkan gambaran sel-sel yang mendukung keganasan mucoepidermoid seperti ditemukannya sel mukus, sel intermediet dan sel epidermoid (Gambar 4).



Gambar 4. Tumor ganas karsinoma mucoepidermoid. A. Sel-sel tumor berkelompok dengan inti pleomorfik, sebagian bervakuol. Giemsa, 100 kali; B. Sel-sel tumor berkelompok, pleomorfik, kromatin kasar. Papanicolaou, 100 kali; C. Sel-sel epidermoid dengan inti bulat/oval, terletak eksentrik, sitoplasma padat. Sel mukus tampak dengan sitoplasma eosinofilik. Papanicolaou, 400 kali. D. Sel-sel epidermoid dengan inti pleomorfik dan ditemukan sel mukus dengan sitoplasma bervakuol (*follow up* histopatologi menunjukkan karsinoma mucoepidermoid derajat tinggi). Giemsa, 400 kali.

Pada kategori *indeterminate* yang lain yaitu SFM, didapatkan gambaran sitologi mengarah keganasan tetapi belum bisa ditentukan jenis keganasannya. Pada penelitian ini, sebanyak 6 kasus dilakukan klasifikasi ulang sebagai SFM dengan hasil keseluruhannya menunjukkan keganasan, yaitu 3 kasus *salivary duct carcinoma*, 1 kasus karsinoma mucoepidermoid, 1 kasus *sebaceous cell salivary gland carcinoma* dengan diagnosis banding *clear cell carcinoma* dan 1 kasus tumor ganas kelenjar liur yang sulit ditentukan jenisnya.

Banyak penelitian telah menganalisa keakuratan diagnosis sitologi, antara lain penelitian Katta dan Chaganti dengan jumlah 69

kasus, didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 73,34% dan 95,56%. Kemudian pada penelitian oleh Kumari *et al* dengan jumlah 118 kasus didapatkan sensitivitas 78,57% dan spesifisitasnya 98,83% serta pada penelitian oleh Rohilla *et al* terhadap 94 kasus didapatkan nilai sensitivitas 79,4% dan spesifisitas 98,3%.<sup>7,13,18</sup>

Pada penelitian ini, didapatkan 2 kasus negatif palsu dengan sensitivitas 91,17% dan spesifisitas 97,43%. Berbagai hasil penelitian dengan bervariasinya hasil sensitivitas, spesifisitas dan akurasi diagnostik dari pemeriksaan sitologi kelenjar liur, walaupun BAJH tidak dapat menegaskan diagnosis secara definitif, namun BAJH dapat membantu klinisi dalam menentukan penatalaksanaan tumor kelenjar liur. Pada umumnya kesulitan diagnosis kasus kelenjar liur dengan BAJH secara tepat dikarenakan oleh sampel yang tidak adekuat, kesalahan interpretasi dan gambaran sitomorfologik yang heterogen. Dianjurkan untuk memberikan diagnosis terbuka, selain itu diperlukan kombinasi dengan keterangan klinik dan pemeriksaan radiologik untuk dapat memberikan diagnosis secara tepat.<sup>1,2,23</sup> Dari beberapa penelitian yang menggunakan klasifikasi MSRSGC, di antaranya memperlihatkan manfaat berupa adanya stratifikasi bagi lesi-lesi *indeterminate* yang sering menimbulkan kesulitan dalam penegakan diagnosis sehingga dapat membantu memberikan informasi bagi klinisi untuk tatalaksana yang tepat bagi pasien.<sup>1,16</sup>

## KESIMPULAN

Pada telaah retrospektif ini didapatkan hasil sensitivitas 91,17%, spesifisitas 97,43%, PPV 96,87%, NPV 92,68% dan akurasi 94,52% dengan ketidakcocokan diagnosis diakibatkan oleh tidak adekuatnya sampel, gambaran sitomorfologi yang heterogen dan kesalahan interpretasi. Diagnosis sitologi aspirasi jarum halus dapat secara akurat ditegakkan dengan kombinasi keterangan klinis dan pemeriksaan radiologik, namun untuk diagnosis definitif masih memerlukan pemeriksaan histopatologik. Klasifikasi MSRSGC sangat membantu dalam penegakan diagnosis sitologi kelenjar liur.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Faquin WC, Rossi ED. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology. New York: Springer;2018.

2. Eveson JW, Auclair P, Gnepp DR, El-Naggar AK. Tumours of The Salivary Glands. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2017.
3. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Kanker di Indonesia Tahun 2015 Data Histopatologik. Tidak dipublikasi.
4. Savant D, Jin C, Chau K, Hagan T, Chowdhury M, Koppenhafer J, Kercy M, Laser A, Gimenez C, Das K. Risk stratification of salivary gland cytology utilizing the Milan system of classification. *Diagn Cytopathol.* 2019;47:172-80.
5. Karuna V, Gupta P, Rathi M, Grover K, Nigam JS, Verma N. Effectuation to cognize malignancy risk and accuracy of fine needle aspiration cytology in salivary gland using "Milan System for Salivary Gland Cytopathology": A 2 years retrospective study in academic institution. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019;62:11-6.
6. Hafez N, Abusinna E. Risk assessment of salivary gland cytological categories of the Milan System: A retrospective cytomorphological and immunocytochemical institutional study. *Turk Patoloji Derg.* 2020;36:142-53.
7. Kumari M, Sharma A, Singh M, Rawal G. Milan system for reporting of salivary gland cytopathology: to recognize accuracy of fine needle aspiration and risk of malignancy-A 4 years institutional study. *Int J Res Rev.*2020;7:201-7.
8. Martanez-Madriral F, Bosq J, Casiraghi O. Major Salivary Glands. In: Mills SE, ed. *Histology for Pathologist.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
9. Elhosseiny A. Salivary Glands. In: Koss LG, editor. *Koss' Diagnostic Cytology.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
10. Ellis GL, Auclair PL. Atlas of Tumor Pathology: Tumors of The Salivary Glands. 4<sup>th</sup> Series. Fascicle 9. Washington DC: Armed Forced Institute of Pathology; 2008.
11. Faquin WC, Powers CN. Salivary Gland Cytopathology. New York: Springer; 2008.
12. Orell SR, Sterrett GF. Fine Needle Aspiration Cytology. 5<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 2011.



13. Katta R, Chaganti DP. Application of the Milan system of reporting salivary cytopathology-A retrospective cytohistological correlation study. *J NTR Univ Health Sci.* 2019;8:11-7.
14. Panchal U, Shah GH. A cytological and histological comparative study of salivary gland lesions at tertiary health care centre. *Int J Biomed Adv Res.* 2015;6:470-4.
15. Rajat G, Deepika D, Dinesh K, Jyotsna S. Fine needle aspiration cytology (FNAC) of salivary gland lesions with histopathological correlation in a district hospital of Jammu region. *Indian J Pathol Oncol.* 2016;3:32-7.
16. Mullen D, Gibbons D. A retrospective comparison of salivary gland fine needle aspiration reporting with the Milan system for reporting salivary gland cytology. *Cytopathol.* 2020;31:208-14.
17. Wang H, Malik A, Maleki Z, Rossi ED, Ping B, Chandra A, *et al.* Atypical salivary gland fine needle aspiration: Risk of malignancy and inter-institutional variability. *Diagn Cytopathol.* 2017;45:1088- 94.
18. Rohilla M, Singh P, Rajwanshi A, Gupta N, Srinivasan R, Dey P, *et al.* Three-year cytohistological correlation of salivary gland FNA cytology at a tertiary center with the application of the Milan system for risk stratification. *Cancer Cytopathol.* 2017;767-75.
19. Pusztaszeri M, Baloch Z, Vielh P, Faquin WC. Application of the Milan system for reporting risk stratification in salivary gland cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2017;126:69-70.
20. Mukunyadzi P. Review of fine-needle aspiration cytology of salivary gland neoplasms, with emphasis on differential diagnosis. *Am J Clin Pathol.* 2002;118:S100-15.
21. Singh A, Haritwal A, Murali BM. Correlation between cytology and histopathology of the salivary gland. *AMJ.*2011;4:66-71.
22. Klijanienko J, El-Naggar AK, Vielh P. Fine-needle sampling findings in 26 carcinoma ex pleomorphic adenomas: diagnostic pitfalls and clinical considerations. *Diagn Cytopathol.* 1999;21:163-6.
23. Costas A, Castro P, Martín-Granizo R, Monje F, Marron C, Amigo A. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) for lesions of the salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 38:539-42.