

TINJAUAN PUSTAKA

**TEKNIK FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY DAN
PELAPORAN SITOLOGI PAYUDARA**



Disusun oleh

Arum Kartikadewi

BAGIAN PATOLOGI ANATOMIK

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SEMARANG
2025**

BAB I

PENDAHULUAN

The International Academy of Cytology Yokohama System dikembangkan oleh ahli sitologi payudara sejak tahun 2016 bertujuan meningkatkan standarisasi pelaporan sehingga akan meningkatkan komunikasi antara klinisi dan patolog.

Standar pelaporan sitologi payudara penting karena *Fine needle aspiration biopsy* (FNAB) untuk payudara, menjadi modalitas yang penting di negara berkembang. Teknik ini relatif lebih mudah dan murah dengan komplikasi yang minimal. Hasil pemeriksaan sitologi payudara mempunyai sensitivitas 91-92 % dengan spesifitas 98 %. *Positive predictive value* untuk penegakan *carcinoma mammae* dapat mencapai 98 %. Dengan adanya triple diagnosis (klinis, radiologis dan sitologi) *positive predictive value* dapat mencapai 100%, meskipun metode tersebut tidak dapat menilai arsitektur histopatologis, tumor masih insitu atau invasif, Saat ini core needle biopsi mulai menggantikan FNAB, meskipun seharusnya CNB sebagai pelengkap bukan pengganti FNAB.

FNAB masih menjadi standar untuk mencari lesi satelit sekitar payudara, lesi pada kelenjar getah bening regional, atau menentukan lesi jinak.

FNAB dapat dilakukan dengan palpasi massa, atau dipandu dengan pemeriksaan radiologis dengan oleh patolog maupun radiologist. *Rapid on site evaluation* (ROSE) dapat mengurangi tingkat inadekuasi sampel, diagnosis atipik maupun diagnosis *suspicious*, sehingga, meningkatkan diagnosis definitif ganas dan jinak. ROSE juga dapat memberikan *feedback* kepada cytopatologist mengenai teknik biopsi, juga dapat memberikan *feedback* pada radiologis untuk memandu pengambilan sampel sehingga didapatkan sampel adekuat.

Dalam pelaporan sitologi berdasar Yokohama terdiri atas 5 kategori untuk stratifikasi malignancy (ROM) yaitu 1) *insufficient/inadequate*, (2) *benign*, (3) *atypical*, (4) *suspicious for malignancy*, dan 5) *malignant*.

Pada pelaporan yang terstandar, diagnosis spesifik harus disebutkan jika memungkinkan. Kategori atipikal digunakan apabila *negative predictive value* tinggi. Penggunaan *Suspicious for malignancy* digunakan jika *positive predictive value* untuk ganas tinggi

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

B.1. Pendekatan intepretasi FNAB payudara¹

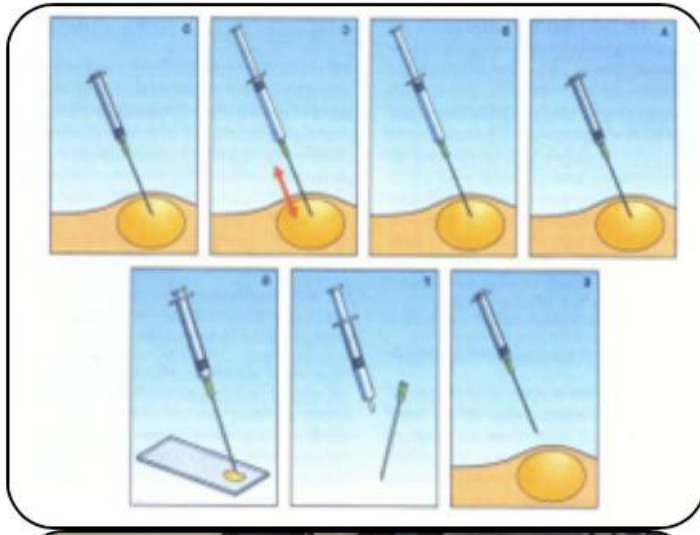
Aspirasi jarum halus (FNA) adalah jenis biopsi yang dilakukan dengan jarum kecil (21 hingga 25 gauge) untuk mendapatkan sampel jaringan dan cairan dari lesi payudara padat atau kistik. FNAB dan Metode lain termasuk *Core needle biopsy* (CNB) dan biopsi dengan vakum dapat dilakukan dengan bantuan panduan pencitraan (yaitu ultrasonografi) atau palpasi. Biopsi dengan bantuan vakum dilakukan dengan bantuan sonografi, mamografi, atau MRI.¹

Indikasi FNAB adalah pasien dengan lesi payudara teraba dan kelainan radiologis payudara. FNAB tetap kontroversial untuk diagnosis lesi yang dicurigai ganas dengan jumlah jaringan payudara yang diambil relatif kecil dan tingkat sampel yang *undiagnostic* atau *insufficient*. Dalam hal ini, "triple test" dilakukan dengan menggunakan kombinasi pemeriksaan fisik, studi pencitraan, dan sitologi untuk membuat diagnosis ini guna meningkatkan akurasi diagnostik. Jika terdapat massa KGB axilla pada lesi mamame yang suspicious, sangat dianjurkan mengambil sediaan KGB.²

Kontraindikasi FNAB adalah, pasien tidak bersedia, terdapat kelainan koagulopati, infeksi pada area lesi, penggunaan anti koagulan, massa tidak teraba, pasien menolak tindakan.¹

B.1.2. Prosedur tindakan FNAB²

Persiapan tidakan FNAB didahului dengan pemeriksaan fisik, apakah lesi dapat teraba atau tidak. Jika lesi tidak teraba perlu menggunakan panduan radiologi. Jika dapat teraba, lakukan tindakan aseptis dan antsepsis. Pengambilan specimen dapat dilakukan menggunakan jarum halus ukuran 25-26 G, diinjeksikan dengan sudut 45%, lakukan aspirasi, cairan aspirat dismear pada object glass, kemudian dilakukan fiksai dengan metanol 1 menit, kemudian dipulas menggunakan Diff quick. Apabila menghendaki pembuatan *cell block*, maka biarkan cairan mengering pada *object glass*, setelah kering gumpalan difiksasi dengan *Normal buffer saline* untuk dibuat sediaan histopatologi.



Gambar.1.Prosedur tindakan FNAB²

Intepretasi FNAB perlu berhati-hati dalam membedakan lesi jinak dan ganas. Beberapa lesi jinak terlihat hiperselular dengan sedikit atipia sehingga dapat diintepretasikan sebagai keganasan.³

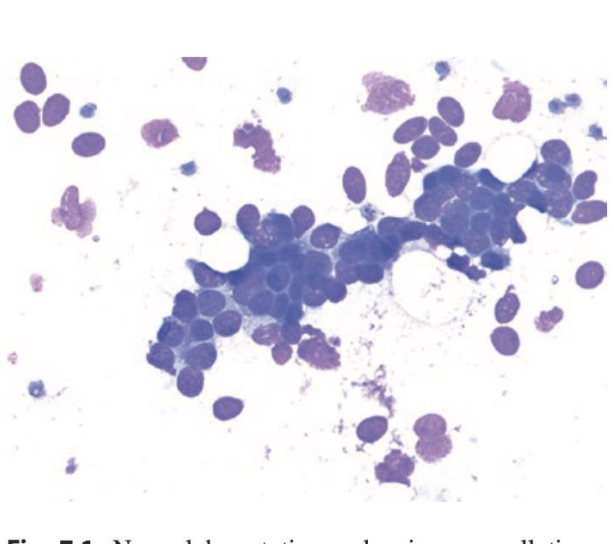
Pemeriksaan FNAB dilakukan dengan lapangan pandang kecil bertujuan menentukan selularitas seta konfigurasi. Pemeriksaan lapangan pandang besar bertujuan memeriksa sel-sel secara individual. Selularitas dapat dikategorikan rendah, sedang, hiperseluler. Selularitas dapat dipengaruhi teknik pengambilan. Selularitas dihitung berdasarkan jumlah sel epitel yang ditemukan.

Pola pada pembesaran rendah selain selularitas dapat menunjukkan bentuk dan ukuran, kepadatan sel epitelial maupun stromal, epitelial, mioepitel.⁴

Pada perbesaran tinggi untuk menentukan ukuran sel, N/C rasio, atipia inti, kromatin, mitosis, sitoplasma.⁵

B.1.3. Pola spesifik sitologi mammae

Normal: selularitas rendah, fragmen kecil epitelial, terdiri atas duktal dan mioepitel,



Gambar 2. Gambar sitologi normal payudara⁴

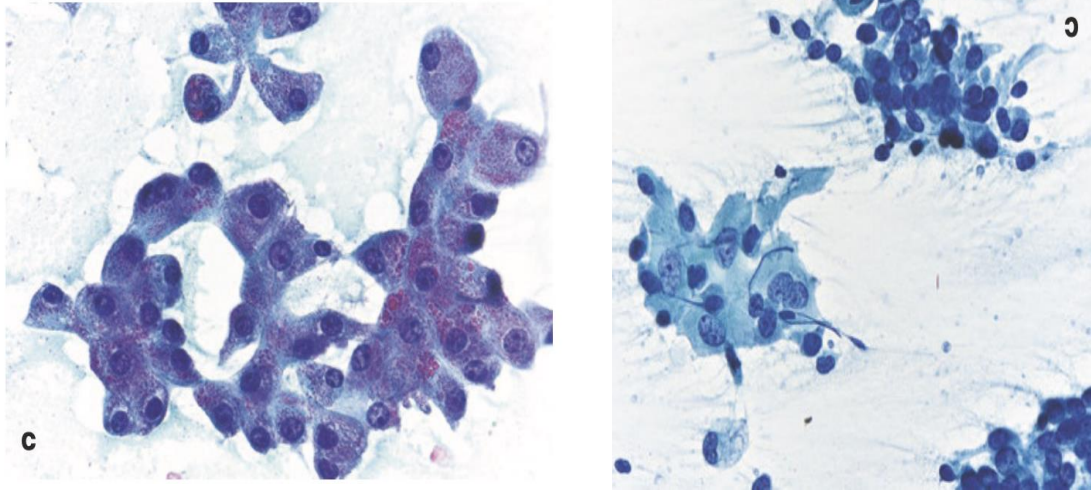
Selularitas rendah dapat ditemukan pada lesi sklerotik, nekrosis, atau teknik pengambilan yang kurang baik. Pola dengan dominasi sel radang, dapat ditemukan pada lesi supuratif, pada abses. Dominasi histiosit dapat ditemukan pada TB, reaksi benda asing sedangkan limfosit dapat ditemukan pada limfoma, *lymphocytic lobulitis*, *medulary carcinoma*.

Lesi kistik sering ditemukan dalam FNAB. Apabila ditemukan hapusan dengan latar belakang proteinaceous dengan histiosit, dan didukung mamografi lesi kistik, massa kistik, maka akan didiagnosis sebagai kista. Adanya sel epitel yang berstruktur apokrin, hiperplastik bahkan mikropapiler sesuai dengan diagnosis kista disertai hiperplasia apokrin.

Sebagian besar lesi jinak payudara adalah hiperplasia epitel dan fibroadenoma. Gambaran menunjukkan selularitas moderat hingga tinggi, dengan pleomorfi ringan, disertai banyak mioepitel, nucleus bipolar, dan sejumlah fragmen dan sebaran sel epitel.

Hiperplasia epitel berhubungan dengan FCC yang ditandai dengan fragmen epitelial dengan mioepitel, disertai gambaran apokrin, dengan latar belakang *proteinaceous*, dan histiosit.

Borderline phyllodes menunjukkan pola sama dengan FAM, namun fragmen stroma disertai peningkatan selularitas dan atipia, dengan latar belakang sebaran sel spindle.



Gambar 3. *Fibrocystic change* dengan metaplasia apocrine⁴

Baik DCIS atau *invasive carcinoma* menunjukkan dominasi fragmen besar, terdiri atas sebaran sel-sel intak atau sel tunggal yang padat. Fragmen selularitas tinggi, berstruktur cribriform hingga solid. Sel menunjukkan inti pleomorfik, atipia dengan berbagai derajat.⁶

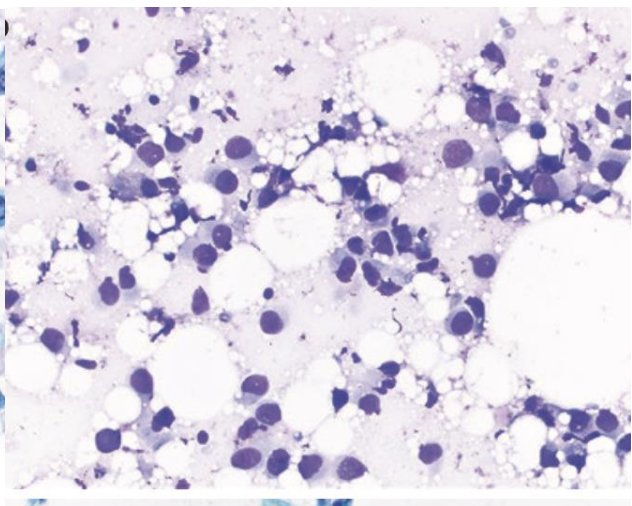
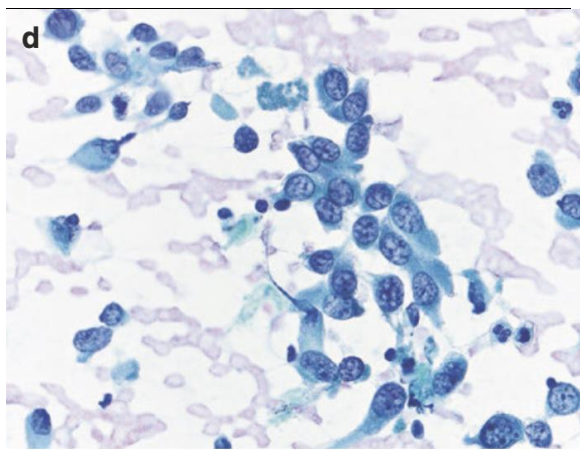
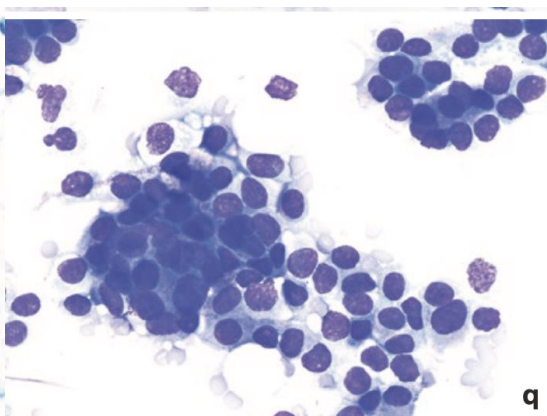
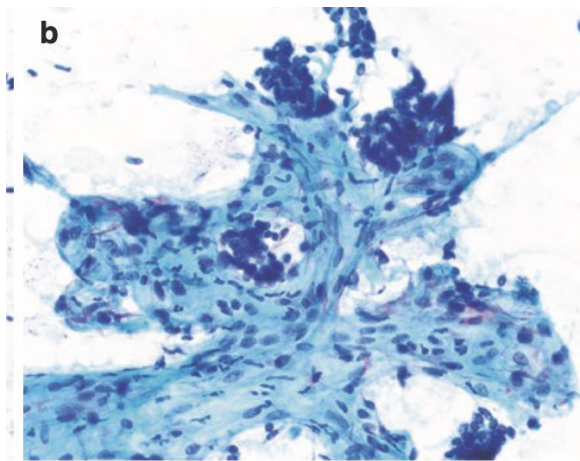
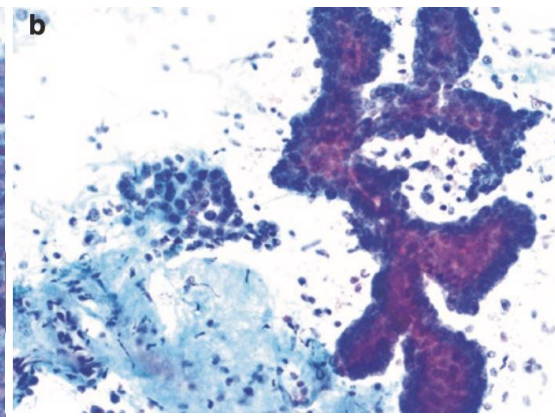
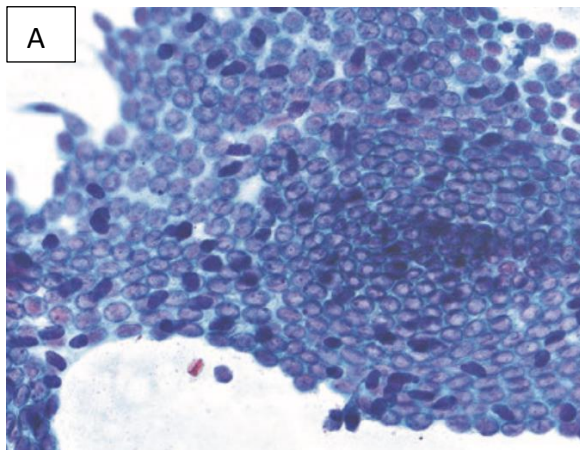
Carcinoma invasif terdiri atas fragmen kecil, sel lebih tersebar dengan latar belakang sel-sel individual. Atipia inti NST dari rendah hingga tinggi. *Medullary carcinoma* ditandai dengan infiltrasi limfosit dan *nuclear high grade*. *Micropapillary carcinoma* menunjukkan fragmen kecil sel epitel dengan ciri sel-sel *high grade*. Tubular carcinoma menunjukkan fragmen kecil jaringan berupa tubulus kecil lumen rigid, dilapisi selapis epitel. *Classic lobular carcinoma* sel tersebar ukuran kecil hingga sedang, non kohesif. *Mucinous carcinoma* atipia ringan hingga sedang, non kohesif, mengelilingi arteri, latar belakang musinus.⁷

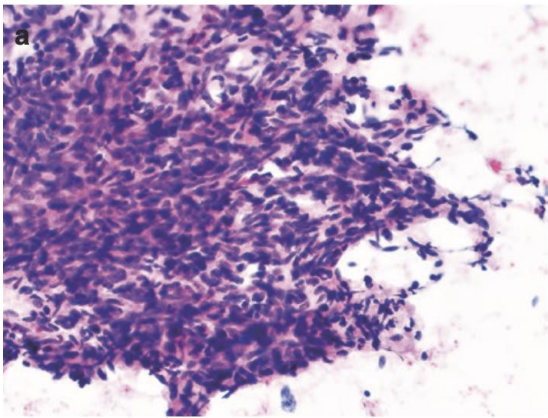
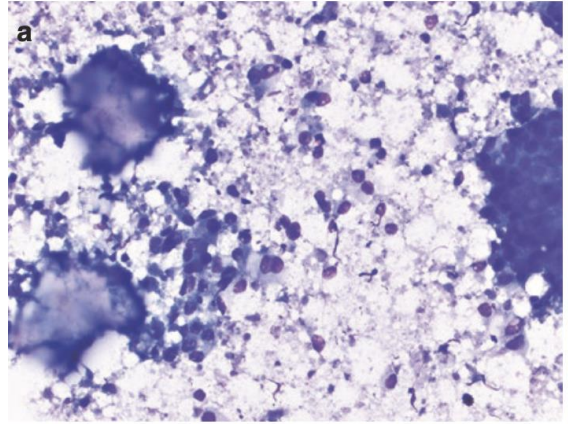
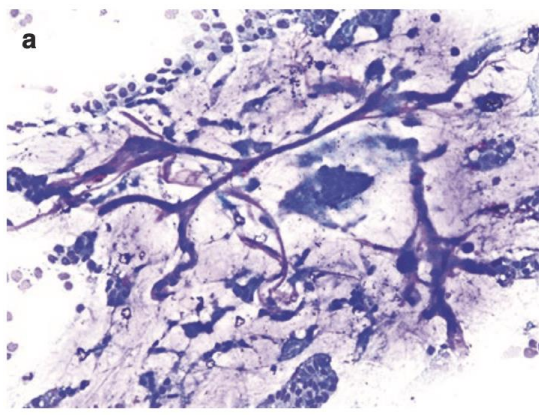
Carcinoma High grade menunjukkan nekrosis luas. DCIS HG juga menunjukkan nekrosis, namun keduanya tidak dapat dibedakan dengan FNAB, memerlukan konfirmasi klinis dan radiologis. Nekrosis lemak juga dapat ditemukan pada kondisi post operasi.⁸

Limfoma atau KGB mammae menunjukkan sel-sel limfoid difus

Dominasi sel spindel perlu difikirkan nodular fasciitis, dengan latar belakang sel radang.

Fibromatosis tumor menunjukkan gambaran sel-sel spindel, paucicelular. High grade sarcoma mulai dari angiosarcoma hingga malignant phyllodes dapat didiagnosis menggunakan FNAB





Gambar. 4. A. Epitel hiperplasia. B. Fibroadenoma yang menunjukkan epitel duktus 3 dimensi, kohesif, dengan mioepitel dan fragmen stroma dengan back ground nucleus bipolar. C. Intraductal papiloma menunjukkan fibrovascular stalk dan sel epitel ductal. D. Low grade NST. E. Mucinous carcinoma. F. High grade DCIS. F. Angiosarcoma⁴

C.1. Sitologi *Discharge papilla mammae*

Discharge papila merupakan salah satu gejala pasien yang datang dengan keluhan payudara. Discharge dapat berwarna serous, seperti susu, supuratif atau berdarah dan coklat. Discharge dapat timbul secara fisiologis atau patologis. Discharge fisiologis biasanya pada kedua payudara, berasal dari banyak lobus berhubungan dengan laktasi atau hormonal. Discharge patologis hanya berasal dari 1 lobus. Sebagian besar berupa kelainan jinak seperti duct ectasia dan intraductal papiloma. Hanya 2% berhubungan dengan carcinoma.

Pasien dengan *nipple discharge*, terdiagnosis dari pemeriksaan klinis dan radiologis seperti mamografi dan USG. FNAB dan CNB ideal untuk membedakannya. Sediaan hapusan nipple dengan kriteria *malignant* atau *suspicious* mempunyai spesifitas 66-100%, NPV 80-95%, PPV 63-100%. Antara sekret bercampur darah dan yang tidak, mempunyai kecenderungan 25% vs 12%.

C.2. Persiapan pengambilan sampel sitologi niple⁸

Discharge dari puting biasanya spontan, kita dapat melakukan penempelan pada kaca objek, atau dengan sedikit masase kita hapuskan sekret pada kaca. Menghapuskan puting langsung ke kaca objek tidak lazim dilakukan karena akan terkontaminasi sel keratin dan debris. Sekret dihapus menggunakan dua buah objek glas, kemudian difiksasi dengan. Alkohol untuk pemeriksaan papaniculou dan pengeringan ruang jika diperiksa dengan giemsa.

C.3. Sitologi hapusan dischage⁷

Discharge laktasi menunjukkan sel-sel degenerasi, histiosit dengan latar belakang proteinaceous.

Epitel duktus jinak terdiri atas fragmen bentuk bulat, jarang jaringan fibrovascular. Sitologi N/C rasio tidak meningkat, sitoplasma padat, terkadang berdiferensiasi squamous. Inti bulat oval, kromatin halus, dengan berbagai derajat degenerasi, terkadang disertai histiosit.

Intraductal papiloma memberi gambaran fragmen yang sama dengan normal, namun diertai atipia ringan, makrofag hemosiderin, diantara serat fibrovascular.

LG DCIS menunjukkan fragmen jaringan bulat, berstruktur papiler, atipa sedang. Diagnosis keganasan secara definitif dari dischage jarang ditemukan. Apabila ditemukan sel atipik namun radiologi normal, maka didiagnosis suspicious malignancy.

Manajemen sediaan sekret papila mammae bertujuan menghindari operasi yang tidak diperlukan. Apabila ditemukan niple discharge disertai gambaran radiologi abnormal, maka memerlukan pemeriksaan lanjutan. Apabila hasil smear negatif, tidak menyingkirkan keganasan.

Lesi eksematous pada papila mamame harus dipikirkan suatu pagets disease. Terkadang pagets disease diikuti gejala niple discharge. Cara pengambilan specimen pada pagets disease adalah mengambil sekret pada ujung objek glas, lakukan hapusan dengan cepat, fiksasi alkohol untuk papainiculou dan fiksasi pengeringan pada giemsa. Gambaran sitologis nya berupa sel diskohesif, dengan nucleus ukuran besar, nucleoli prominen, skromatin kasar, sitoplasma luas, terkadang disertai debris nekrotik dan sel radang. Gambaran histopatologi dan sitologi mirip dengan spongiotic dermatitis dan melanoma maligna, bowen disease,serta sel-sel squamous reaktif disertai atipia .Apabila terdapat lesi sub areolar maka FNAB dengan guiding USG lebih disarankan, untuk melengkapi hasil hapusan puting susu. Pemeriksaan tambahan dapat dilakukan dengan blok cell, akan positif dengan CK 7, GATA 3, CAM 5.2ER, HER2, GDCFP-15. HMB 45 dan MART1 negatif sedangkan melanoma positif. Bowen disease akan positif CK

D. Sistem pelaporan sitologi mammae menurut Yokohama⁶

D.1. Insufficient/inadequate⁴

Definisi :

Sediaan dengan selularitas rendah, atau menyulitkan untuk diagnosis sitomorfologi. Penggunaan istilah insufisien atau inadekuat dapat dipilih salah satu. Istilah non diagnostic tidak direkomendasikan. Penggunaan istilah insufisien berdasarkan material dalam slide dikorelasikan dengan klinis dan radiologis. Apabila sediaan tidak ditemukan sel epitel dapat dikategorikan adekuat pada kasus lesi kistik, abses, nekrosis lemak, jaringan parut dan limfonodi intramamary. Apabila triple test tidak ada maka perlu menyebutkan klinis dan radiologis.

Dalam sejumlah publikasi menyatakan *cut of point* adekuasi lesi epitelial adalah setidaknya ada 6 fragmen jaringan epitelial yang terdiri atas > 5 sel; setidaknya 10 sel bipolar dalam perbesaran 100x; atau berapapun jumlah epitel.

Saat mengambil sampel massa padat, disyaratkan mendapatkan 7 kelompok epitelial, dengan tiap kelompok minimal ada 20 sel, untuk melihat susunan sel dan mioepitel. Lesi-lesi non epitelial tidak harus memastikan adekuasi epitel.

FNAB mammae dapat inadekuat karena hapusan dan fiksasi yang kurang baik, *crush artifact*, hapusan yang tebal, tertutup darah, sediaan kering

Perhatian khusus pada lesi lobular, terkadang sel yang terambil sedikit, pada keadaan ini meskipun sel yang terambil sedikit harus dikategorikan. Apabila ada nuclear atipia atau tumor nekrosis pada aspirat yang inadekuat, maka dikategorikan atipik.

Lesi-lesi sklerotik, kurang proliferasif, mobile, tidak teraba, difus, tak terbatas tegas, akan menunjukkan angka inadekuasi yang tinggi, oleh karena itu perlu teknik pengambilan yang baik, fiksasi hingga pewarnaan, apabila perlu dilakukan ROSE. Operator FNAB berpengalaman akan mempunyai kemungkinan mengambil sampel inadekuat sebanyak 5%, jika ada angka inadekuasinya lebih 20%.

The laporan inadekuat yang telah dilakukan operator FNAB berkisar antara 0.7 % hingga 47 % tergantung pengalaman operator, tipe lesi dan tipe pasien dan ada tidaknya ROSE.

D.1.1. Faktor-faktor yang mempengaruhi angka inadekuasi ⁹:

1. Karakteristik lesi

Stadium lesi berhubungan dengan adekuasi. Lesi dengan stadium lebih rendah akan terambil lebih sedikit. Lesi-lesi jinak akan terambil lebih sedikit, FNAB akan memberikan nilai diagnostik pada fibroadenoma mammae dibandingkan dengan lesi fibrokistik. Lesi *invasive lobular carcinoma* lebih sering inadekuat dibanding NST. Apabila hapusan sub optimal, maka perlu dilakukan aspirasi dengan panduan USG atau ROSE. Manajemen lanjutan sediaan yang inadekuat tergantung radiologi. Jika radiologi mengesankan ganas atau suspicious, lakukan sampling ulang dengan FNAB maupun CNB. Apabila imaging kesan jinak maka dilanjutkan dengan follow up klinis dan radiologis 3-6 bulan sekali.

Karakteristik yang menyebabkan inadekuat adalah :

1. Lesi yang tidak palpabel
2. Massa yang terdiri atas kalsifikasi
3. Massa nekrotik
4. Pengalaman operator
5. Kualitas hapusan : terlambat menghapus, salah urutan, teknik menghapus, terlalu tebal.
6. Pewarnaan giemsa yang salah
7. Artefak karena lama menghapus, jelly USG dan uap formalin

Beberapa kondisi klinis yang dapat menunjukkan hapusan dengan jumlah epitel inadekuat :

- a. Abses : berisi sel inflamasi dan debris nekrotik(pus)
- b. Kista : latar belakang proteinaceous dengan atau tanpa foamy histiosit. Laporan harus menyampaikan tidak ada epitel maupun apokrin, kista yang teraba akan hilang dengan FNAB tanpa lesi residual.
- c. Lipoma : biasanya ditegakkan dengan USG, berisi fragmen fibroadiposa , pelaporan harus menegaskan tidak ditemukan epitel.
- d. Lesi-lesi sel spindle : fibroblast dan sel-sel stromal, tanpa disertai epitel.
- e. Jaringan parut : Sel stromal, fragmen jaringan sklerosis, tanpa disertai epitel, dapat berhubungan dengan nekrosis lemak.
- f. Nekrosis lemak : Material degeneratif sel, histiosit, sel datia berinti banyak, fragmen jaringan lemak nekrosis.dengan latar belakang debris granular

- g. Slerotik fibroadenoma : tidak didapatkan material atau fragmen stroma minimal, tu hanya tampak bare bipolar nuclei, apabila imaging sesuai maka dapat dikatakan adekuat.

D.1.2. Hal-hal yang dapat mempengaruhi inadekuasi pada FNAB⁶ :

a. Lesi Lesi yang sukar diaspirasi :

- lesi jinak, lesi maligna, lesi fibrotik, lesi kalsifikasi, lesi yang sedikit komponen epitelial,
- Lesi yang tidak teraba : lesi yang tidak teraba akan sukar difiksasi dan diaspirasi
- Lesi infrak dan nekrosis atau lesi supuratif

b. Kualitas operator : Ketepatan jarum, aspirasi, Teknik smear

- Peningkatan sampling akan meningkatkan jumlah sel yang didapat, tetapi paling banyak didapat aspirat pertama

c. Kualitas smear

- Penundaan smear
- Tidak segera memasukkan pada pewaranaan setelah difiksasi
- Teknik smear yang terlalu kuat akan *crush artifact*, terlalu tebal, berisi banyak darah, terkena gel USG, pewarnaan kurang baik, untuk core needle biopsy yang difiksasi formalin akan menimbulkan *vapour artefact*.

D.1.3. Untuk menurunkan angka inadekuasi FNAB⁴

- Menggunakan *guiding* USG
- Supervisi saat *training*
- feed back* kualitas hapusan
- ROSE
- Klinis, radiologis, histopatologis

D.1.4. Manajemen saat hapusan inadekuat ⁴:

- Review* klinis radiologis, apakah perlu diulang
- Jika smear kurang optimal, lakukan smear lagi
- ROSE, jika gagal bisa diulang 2-3 kali idealnya dipandu USG
- Jika FNA gagal, lakukan core biopsy
- Jika core biopsy tidak ada, hasil smear indeterminate atau atipik, lakukan FNAB saat follow up, atau lakukan biopsy eksisi

-Jika hasil smear suspicious, lakukan FNAB ulang dengan review klinis radiologis

D.1.5. Contoh pelaporan :

Nodul solid teraba dan tervisualisasi pada imaging, namun hapusan hanya menunjukkan sedikit fragmen sel maupun epitel. Hapusan inadekuat/Insufficient

Mikroskopis :

Hapusan tidak mencukupi untuk diagnosis karena jumlah sel terlalu sedikit. Diperlukan korelasi klinis radiologis.

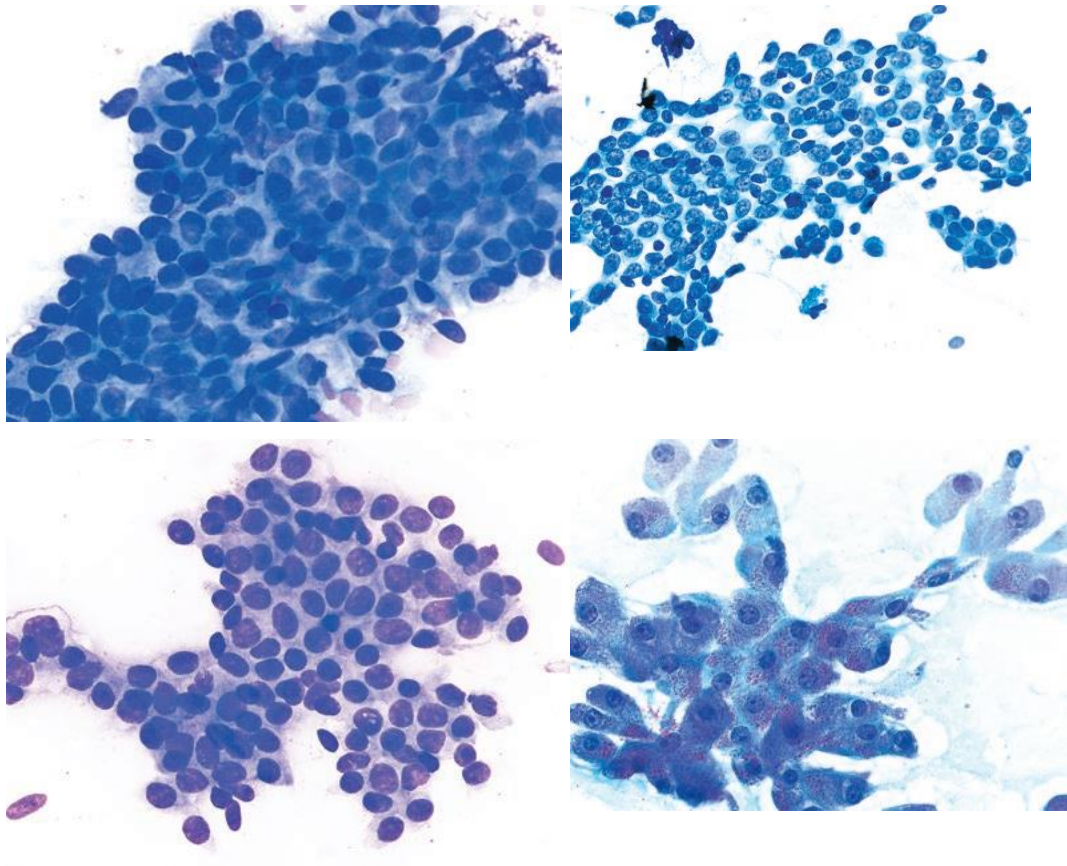
Saran : Ulangi FNAB dengan ROSE atau Core biopsy direkomendasikan jika ada indikasi klinis

D.2. Jinak⁹

FNAB sangat penting dalam menentukan ketepatan diagnosis jinak agar pasien tidak mendapat terapi yang tidak perlu. Mendiagnosis keganasan, menggolongkan atipik atau *suspicious for malignancy* untuk menentukan perlu tidaknya CNB.

Definisi jinak adalah secara sitologi jinak dengan atau tanpa menentukan jenis lesi. Lesi jinak yang sering terjadi misalnya fibrocystic changes, fibroadenoma, intraductal papilloma, usual ductal hyperplasia, gynecomastia, fat necrosis, intramammary lymph node, jaringan normal payudara dengan terminal ductal lobular unit. Lesi jinak yang jarang terjadi misalnya mastitis abses, granulomatous mastitis, perubahan selama laktasi, sclerosing adenosis, dan collagenous spherulosis, dengan keterangan sebagai berikut :

1. Dominan sel ukuran besar, kohesif, monolayer, terkadang berpola 3 dimensi, fragmen jaringan terkadang menunjukkan lumen bentuk slit like irregular dikelilingi sel-sel epitel, dengan karakteristik seperti di atas, sel epitel yang terpisah/individual jarang.
2. Sel mioepitel akan berbentuk oval, dengan kromatin halus, tanpa nucleoli tersusun kohesif atau individual
3. Back ground dapat menunjukkan nuclei mioepitelial bentuk bipolar, oval, kromatin halus, tanpa nucleoli.
4. Nukleus epitel TDLU biasanya kecil, kromatin halus hingga kromatin agak kasar tanpa nucleoli, *Epithelial nuclei*
5. Gambaran duktus normal menunjukkan TDLU dapat berupa fragmen atau lobulus dilapisi epitel-epitel dengan back ground sel-sel bipolar.
6. Terkadang tampak gambaran sel apokrin,

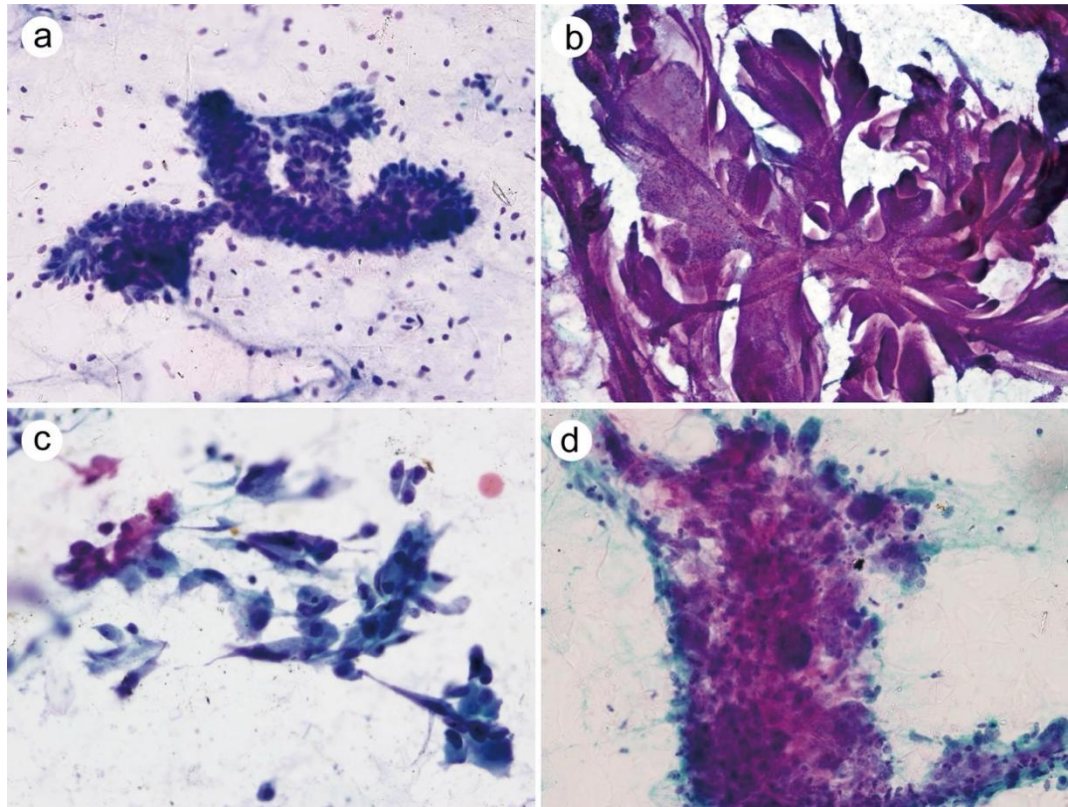


Gambar 5. Gambaran kelompok sel-sel epitelial luminal dan mioepitel. B. Gambaran sel duktal dikelilingi mioepitel dan sel bipolar, tampak sel apokrin. ⁴

D.1.2. Gambaran spesifik jinak dapat dijelaskan sebagai berikut⁹ :

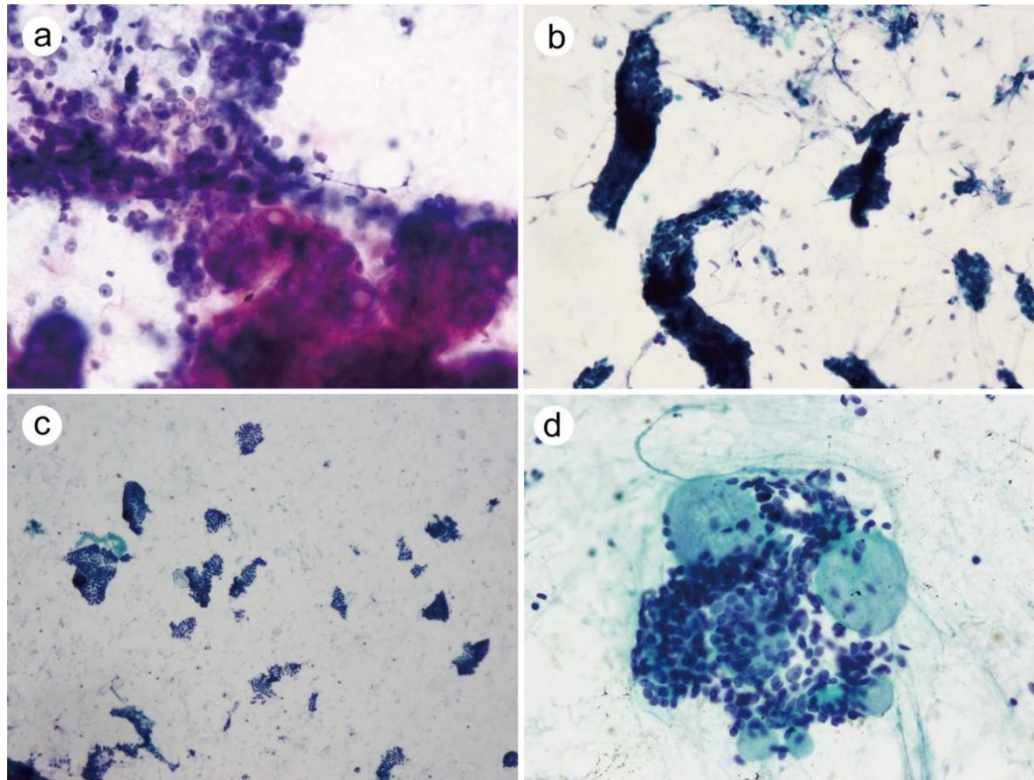
- a. Fibrocystic changes : lembaran sel-sel apokrin, fragmen epitel duktal yang kohesif, *foamy makrofag* dengan *background proteinaceous*.
- b. Lesi kistik : *Background* proteinaceous tanpa komponen epitel, namun harus disesuaikan dengan klinis dan radiologis. Kista yang kolaps setelah di aspirasi menandakan lesi jinak.
- c. Fibroadenoma : menunjukkan sel yang tersusun monolayer hingga 3 dimensi bercabang, terdiri atas sel-sel bipolar dan sel dengan inti kecil, sitoplasma sempit (*naked nuckei*), terkadang tampak stroma fibrilar.
- d. Intraductal papiloma : Hapusan menunjukkan selularitas moderat hingga hiperseluler, berstruktur papille, dengan beberapa sel diskohesif, terdapat banyak mioepitel, *fibrovascular core*, dan proteinaceous material.

- e. Usual ductal hyperplasia : Kumpulan sel sel epitel ductal disertai mioepitel dengan latar belakang bersih. Terkadang pada fragmen yang besar akan menunjukkan lumen ireguler, berstruktur slit like, dengan inti atipik.
- f. Ginekomastia : sediaan hapusan hiposeluler dengan epitel ductal hiperplastik, disertai mioepitel, bare bipolar nuclei, dan sedikit stroma fibrilar sebagai latar belakang
- g. Nekrosis lemak : menunjukkan sel-sel lemak yang degeneratif, dengan debris berbagai warna, myospherosis, foamy histiosit dan multinucleated giant cell, dapat terjadi perubahan reactive.
- h. Limfonodi inflamasi : menunjukkan berbagai populasi limfoid, foamy histiosit dengan latar belakang debris inflamasi
- i. Mastitis akut dan abses : sebaran difus neutrofil foamy histiosit dengan latar belakang debris inflamasi.
- j. Sub areolar abses : akan memperlihatkan debris keratin dan sel datia berinti banyak
- k. Mastitis granulomatous : Akan ditemukan datia berinti banyak
- l. Perubahan laktasi : cluster sel-sel yang diskohesif dengan pembesaran inti, kromatin halus, nucleoli prominent terletak di sentral, jumlah satu buah. Dengan sitoplasma bervakuola, beberapa kromatin kasar dengan latar belakang proteinaceous,
- m. Sclerosing adenosis : cluster kecil sel-sel epitel duktus terminal ductular unit, dengan mioepitel, dengan jaringan stroma padat dengan latar belakang nucleus bipolar dan sel epitel terisolasi. Terkadang terlihat tubulus kecil angulated, dapat mirip dengan low grade breast carcinoma(tubular carcinoma).
- n. Collagenous spherulosis : hyaline globule bentuk sferis, berhubungan dengan cluster kohesif sel-sel mioepitel, sering mirip dengan adenoid cystic.



Gambar 6. gambaran sitologi lesi-lesi jinak⁴

A. Fibroadenoma : kelompok sel tersusun 3 dimensi, bercabang-cabang, dengan latar belakang sebaran sel-sel mioepitel dan sel kecil naked nuclei. B. Intraductal papiloma : struktur papiler dari duktal dengan fibrovascular core dengan latar belakang sel-sel mioepitel, c. Perubahan reaktif dari nekrosis lemak, adanya sel-sel atipik akan menimbulkan mis interpretasi, d. Mastitis granulomatosa : tampak sel-sel datia berinti banyak dengan berbagai sel inflamasi.



Gambar 7.

A. Lactating adenoma : sel dengan sitoplasma bervakuola, dan bergranular, dengan inti bulat, kromatin halus, dengan nucleoli prominen, beberapa debris inti pada background proteinaceous. B. Sclerosing adenosis : cluster kohesif sel epitel duktal dengan scattered background bare bipolar nuclei. , tubulus yang berkelok akan mirip dengan tubular carcinoma. C. Tubular carcinoma : cluster padat sel-sel epitelial duktus, dengan batas yang tegas dan runcing, tidak ditemukan mioepitel. D. Collagenous sprulosis : Spherulosis hialin avaskular dikelilingi mioepitel, gambaran adenoid cystic.⁴

D.2.2. Pemeriksaan imunohistokimia lesi jinak¹⁰

Pemeriksaan p63 dan calponin pada sel blok akan menunjukkan sel mioepitel pada intraductal papiloma, dapat mengidentifikasi DCIS low grade. Tidak adanya mioepitel. Hiperplasia mengindikasikan suatu invasive carcinoma atau intracystic papillary. Hiperplasia duktal menunjukkan ekspresi ER dan CK 5/6 *patchy*. Sedangkan pada DCIS menunjukkan ER difus dan CK 5/6 negatif

Manajemen

Lesi-lesi jinak ini mempunyai range of malignancy 1% sampai 3 %, dengan *negative predictive value* untuk keganasan 97%. Apabila hasil FNAB jinak, dan sesuai dengan klinis dan radiologis maka dilanjutkan dengan *follow up* klinis 1 -2 tahun. Apabila hasil klinis dan radiologis curiga ganas maka ulang dengan menggunakan core

biopsi. Apabila sepanjang jangka *follow up* ada perubahan lesi, maka diperlukan tambahan FNAB maupun CNB.

Contoh pelaporan :

Pola kelompok sel apokrin disertai back ground proteinaceous dan histiosit.

Jinak : Gambaran di atas sesuai dengan kista

D.3. Atipik⁴

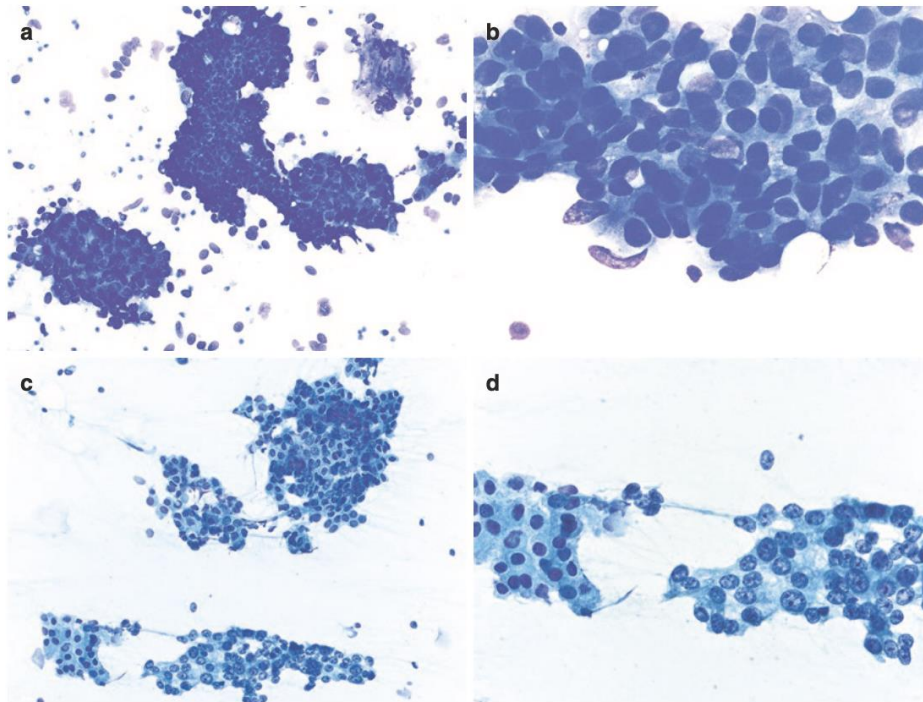
Definisi : Hapusan sebagian menunjukkan sel jinak, namun beberapa sel menampilkan sel dengan ciri maligna. Kriteria maligna yang dimaksud adalah sel yang intak, pembesaran inti, pleomorfik, selularitas meningkat, ditemukan musin, nekrosis, tampak *micropapillary complex*, dan pola cribriform. Perlu menjelaskan selularitas pada sediaan yang atipik. Apabila diagnosis masih beberapa kemungkinan diagnosis harus disampaikan.

D.3.1. Beberapa faktor yang dapat menyebabkan hasil atipikal¹¹:

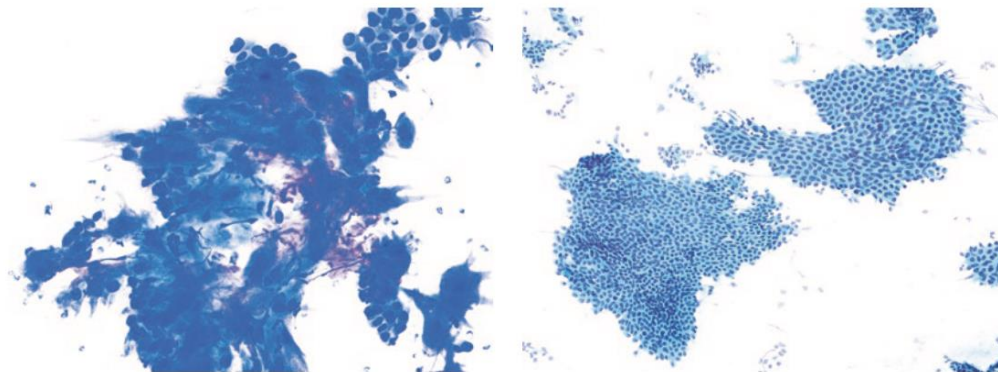
1. Selularitas rendah, aspirasi yang sub optimal, selularitas rendah, keterampilan membuat hapusan, sehingga hapusan tampak hiposeluler, distorsi sel dan artefak dan menyebabkan interpretasi positif palsu.
2. Pada pemeriksaan papaniculau dapat terjadi *drying artifact* yang menyebabkan nucleus membesar tetapi struktur kromatin kurang
3. Pada pewarnaan giemsa, pengeringan yang lambat menyebabkan spesimen lebih mengandung air, dapat memberi gambaran sel-sel yang ruptur atau distorsi inti.
4. Hapusan yang terlalu kuat membuat sel normal mengalami *artefactual crush* sehingga tampak seperti sel ganas.
5. Darah dan gel dapat menjadi *obscuring* pada hapusan
6. Terkadang hasil atipik dapat ditemukan pada lesi tertentu
 - a. Sklerosis dan fibrosis, meskipun dibaca oleh patologis yang berpengalaman. Beberapa lesi memang *overlapping* secara sitologi, maupun hasil biopsi kecil. Lesi fibroadenoma dan benign phylloides juga sukar dibedakan secara sitologi.
 - b. Fibroadenoma mammae : Tersusun atas sel epitel ductal disertai mioepitel, fragmen stroma dan sel-sel luminal, karena bentuknya hiperseluler, dengan berbagai ukuran inti (sel luminal dan mioepitel) jadi tampak

pleomorfik bisa salah interpretasi. Diperlukan korelasi klinis, radiologis. Adanya komponen invasif carcinoma jarang ditemukan

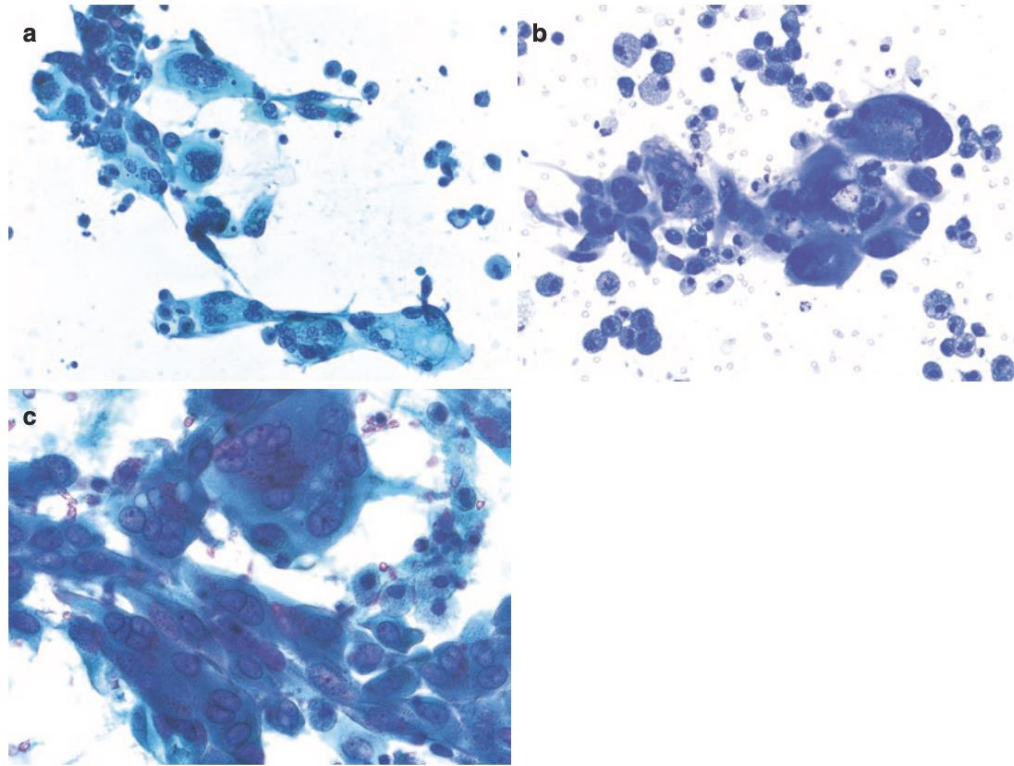
- c. Atypical ductal/ lobullar hiperplasia dan ductal; low grade carcinoma (baik in situ maupun invasif) sama-sama hiperseluler dengan bentuk bermacam-macam, dapat disalah artikan LG DCIS dan karsinoma invasif. Hiperplasia ditandai dengan sel-sel mioepitel, dan epitelial mengelilingi slit like spaces, disertai latar belakang bipolar
- d. Metaplasia apokrin dapat menunjukkan degenerasi dan proliferasi yang dapat ditemukan pada kista
- e. Lobullar neoplasia biasanya hiposeluler, dengan epitel single, sel dengan inti eksentrik, sitoplasma bervakuola, mengandung musin sitoplasmik, gambaran ini diinilai sebagai atipik.
- f. LG DCIS menunjukkan banyak sel-sel individual dan dapat berstruktur cribriform, micropapiller dan papilaer sehingga dapat terdiagnosis atipik atau suspicious
- g. Invasif carcinoma low grade akan menunjukkan fragmen jaringan yang terdiri atas sel-sel tunggal dengan nucleus atipia ringan sehingga penegakan ke arah malignansi kurang
- h. Kelaianan fibroepitelial seperti fibroadenoma cellular dan malignanat pyloides dengan fraksi
- i. Intraductal papiloma, disertai fibrocystic change, dan hiperplasia termasuk radial scar, mempunyai selularitas yang tinggi, sehingga mencurigakan ganas. Fragment epitel dengan degenerasi aprtial akan dapat disalah artikan ganas. Papiloma akan menunjukkan fragmen stroama, namun papillary DCIS akan menunjukkan papiler bercabang dilapisi sel-sel atipik, beda dengan DCIS akan menunjukkan sedikit papiler



Gambar 8. A. Fibroadenoma menunjukkan 2 fragmen yang menunjukkan komponen duktal disertai mioepitel dan komponen jaringan tanpa batas mioepitel dengan latar belakang sel bipolar. B. Kelompok sel epitel. C. Fibroadenoma menunjukkan 2 kelompok sel. D. perbesaran c, tampak sel atipik, pembesaran inti sel, sedikit mioepitel, pada bagian lain tampak banyak mioepitel⁴



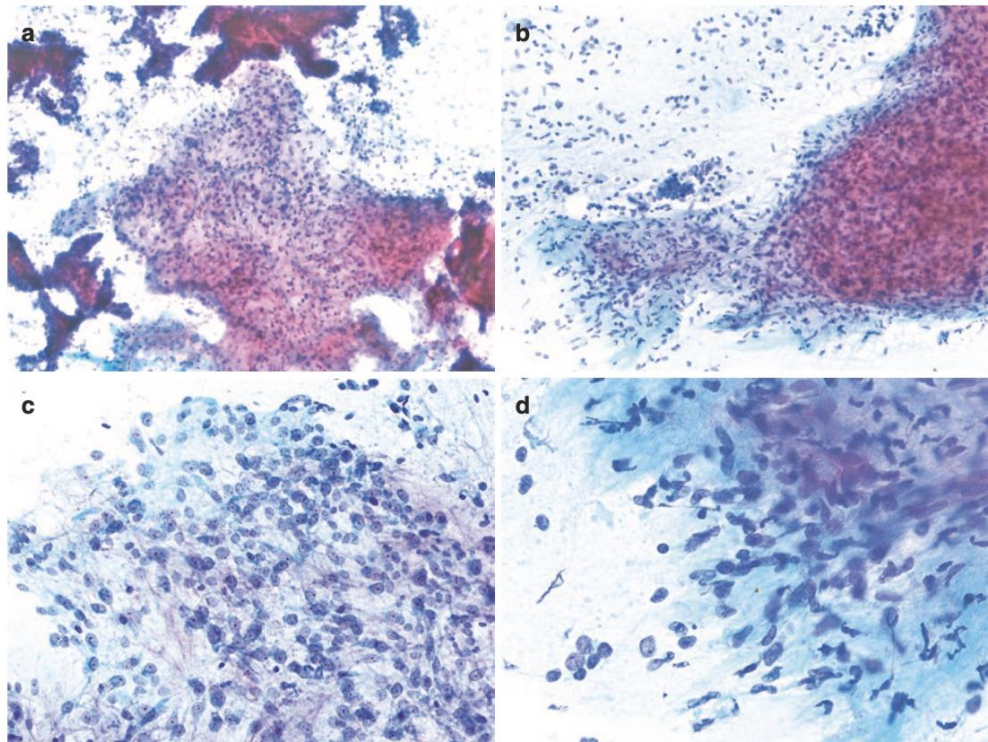
Gambar 9. Kiri. Intraductal papiloma, tampak kompleks arsitektur, epitel padat dengan metaplasia apokrin. Kanan Hiperplasia epitel tampak hiperplasia sel epitel dengan inti membesar, hiperkromatik, disertai mioepitel⁸



Gambar 10. Metaplasia apokrin. Menunjukkan inti membesar, pleomorfik, multinuclaeated, disertai granul esoinofilik.^{4,8}

B.3.2. Kunci diagnostik sitologi benign phylloides:

1. Selularitas tinggi
2. Fragmen epitelial padat, tampak stromal fragmen
3. Fragmen Sel epitel terdiri atas ductus yang terdiri atas sel-sel duktal dan mioepitel, dapat menunjukkan metaplasia squamousea maupun metaplasia apokrin
4. Fragmen epitel menunjukkan peningkatan derajat nucleus, termasuk hiperkromatik, nucleoli prominen, mitosis
5. Tampak nucleus bipolar, sel degeneratif, nucleus besar dengan sitoplasma sempit, sel spindel
6. Tak tampak nekrosis atau elemen heterolog



Gambar 11. A. benign phylloides, fragmen stroma sel hiperseluler ringan disertai fragmen epitel. B. Fragmen stroma yang luas. C. Peningkatan selularitas, peningkatan ukuran inti dan atipia pada nucleus stroma. D. Stroma hiperseluler, peningkatan ukuran dan atipia inti⁴

D.3.3. Adenomyoepitelioma⁷

Pencitraan memberi gambaran bulat, lobulated, solid.

Klinis : dapat kambuh jika tidak dieksisi sempurna

Histopatologi : Multilobulated, bifasik, terdiri atas tubulus, dilapisi sel-sel kuboid, dengan diferensiasi squamous, sebaceous metaplasia, dan hiperplasia sel mioepitel.

Sel mioepitel bentuk spindel, myoid atau epiteloid, dengan sitoplasma jernih, bergabung dengan stroma sekitarnya.

Jika komponen tubular menjadi ganas akan memnjadi seperti NST. Jika kedua komponen menjadi ganas akan menjadi epitelial dan myoepitelial carcinoma.

Sitologi

Selularitas sedang hingga tinggi. Fragmen jaringan kecil hingga besar, material fibromiksoid, bare bipolar nuclei.

Diferensial diagnosis

1. Fibrocystic change dengan hiperplasia epitel
2. Fibroadenoma mammae : stroma fibromiksoid dengan bre bipolar nuclei

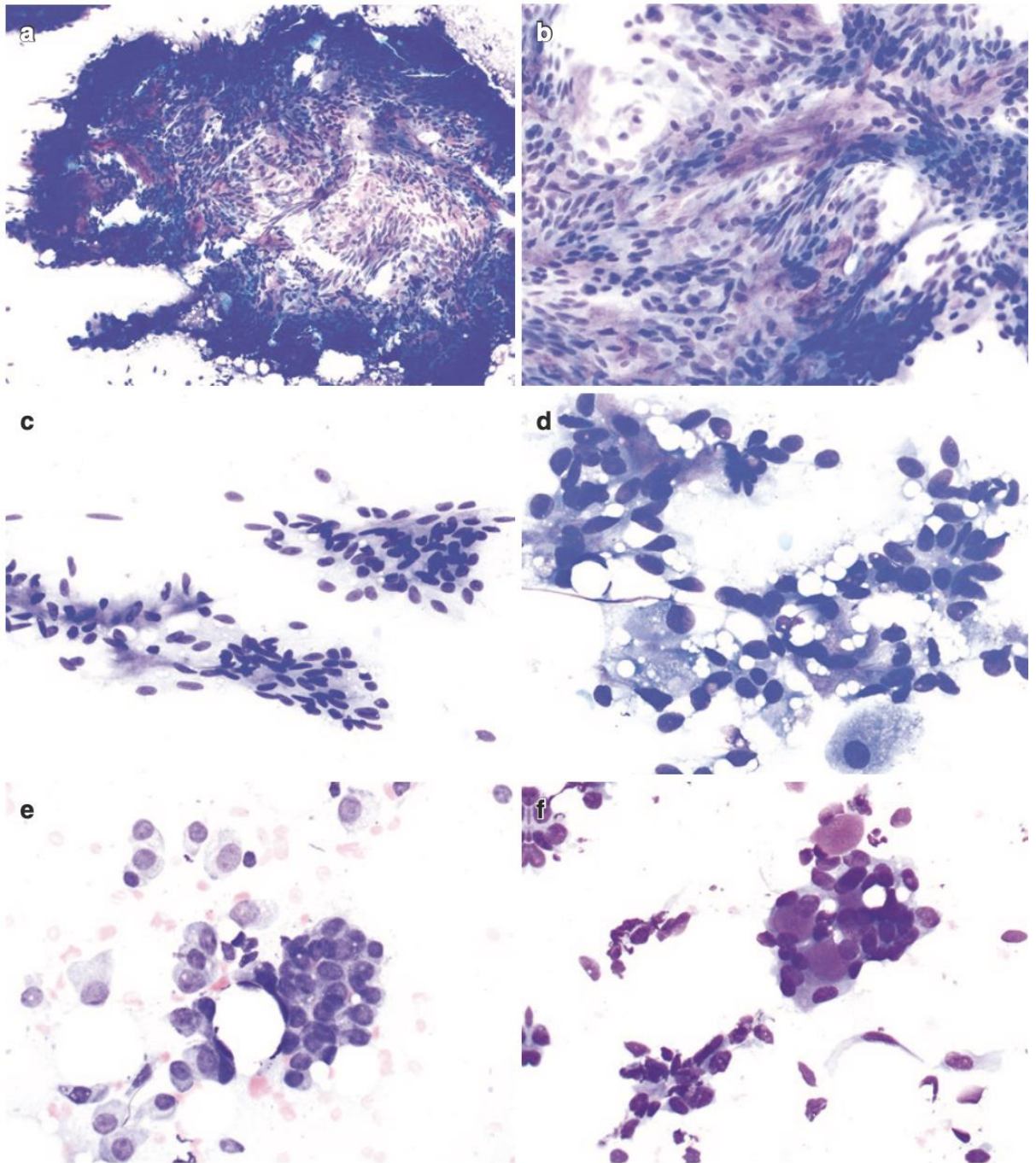
3. Benign phyloides : Stromal atipia, sel spindel yang meningkat
4. Pleomorfik adenoma : Stroma fibromikroid
5. Adenoid cystic carcinoma : Basaloid cell, matachromatic globule
6. Low grade adenosquamous carcinoma

Fragmen yang besar berisi campuran padat sel kuboid hingga kolumnar dengan inti bulat, relatif monomorfik, dikelilingi sel spindel.

Fragmen kecil berisi bahan fibromikroid, sklerotik, kolagen globule

Bare bipolar nuclei, histiosit dan sel apokrin.

Pemeriksaan imunohistokimia : Cell block p63, calponin , SMA, S100, CK 56



Gambar. 12. Adenomyoepithelioma pola bifasik, b. Perbesaran kuat menunjukkan epitel tubulus, bergabung dengan mioepitel dan stroma magenta. C. fragmen kecil menunjukkan sel spindel mendominasi dengan latar belakang sel spindel. D. Fragmen kecil menunjukkan pola bifasik dengan bagian sentral banyak sel kuboid dengan nucleus seragam, bagian luar berupa sel spindel, stroma dikelilingi sel epitelial bulat dan spindel. E. Perbesaran kuat terdiri atas populasi poligonal dan sel plump mioepitel⁴

D.3.4. Fibromatosis (ekstraabdominal desmloid tumor)⁴

Klinis : Ditemukan tidak sengaja, retraksi, berhubungan dengan adenomatosus poliposis.

Mamografi : spiculated, batas tegas, iregular, hipooekoik

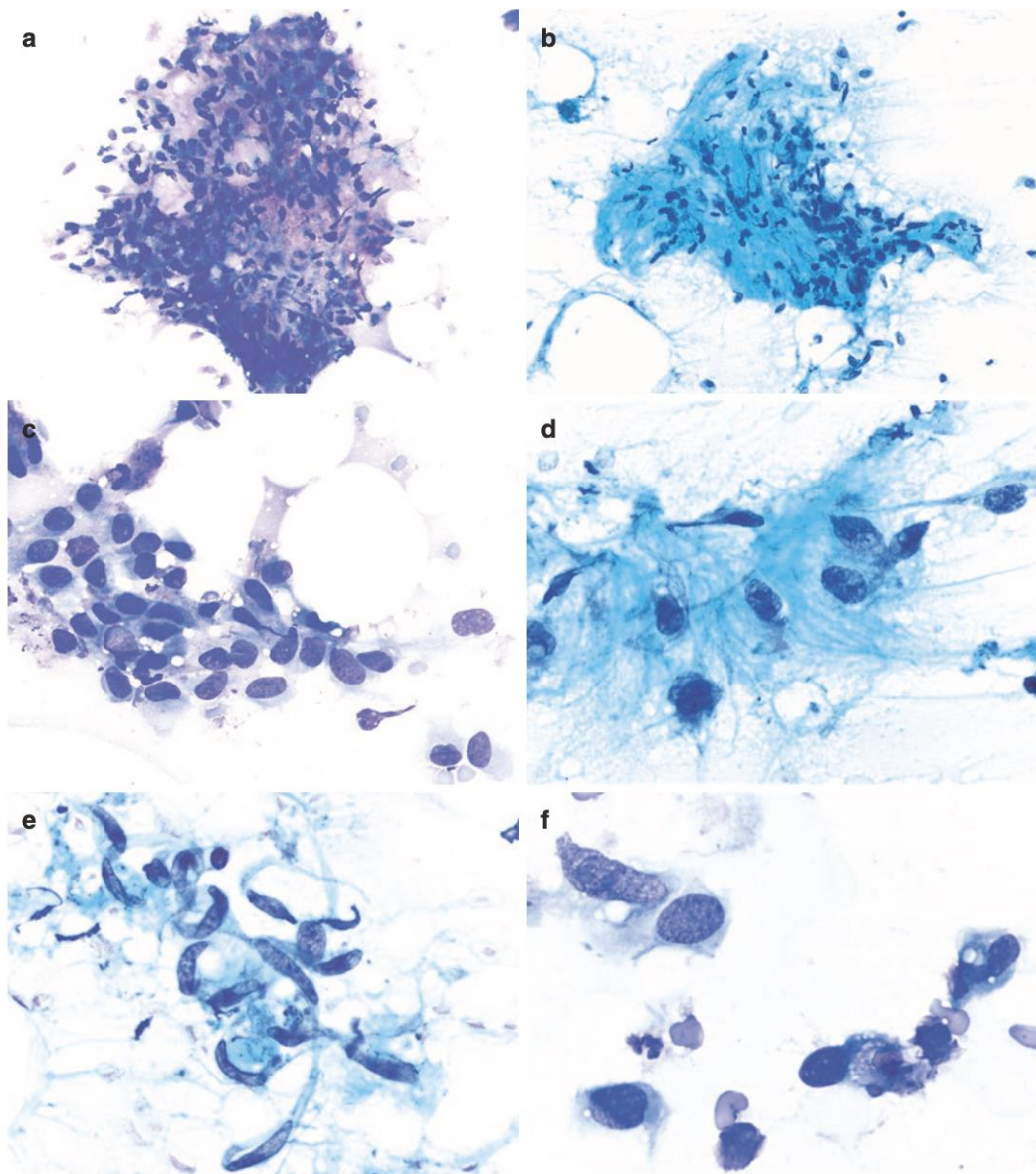
Histologis : Sel spindel tersusun fasikulus, dengan stroma kolagen, tidak melibatkan duktus asinus

Manajemen wide eksisi, dapat kambuh

Sitologi

1. Selularitas rendah
2. Fragmen kecil berisi : sel spindel tersusun paralel, spindel panjang dengan background bersih
3. Sel spindel stroma dengan nucleus oval, relatif monomorfik, kromatin halus, N/C ratio rendah, warna biru muda dipisahkan dengan stroma magenta.
4. Tampak sedikit limfosit
5. Kadang ada epitel duktal
6. Tidak ada nekrosis

Differential diagnosis dapat jaringan parut operasi sebelumnya. Ditandai dengan nekrosis lemak dan makrofag hemosiderin. Diferensial diagnosis lain adalah benign phylloides ditandai dengan fibroepitelial tumor dengan inti membesar dan atipik. Kelainan lain yang menunjukkan inti spindel atipik misalnya myofibroblastoma, pseudoangiomatous stromal hiperplasia, metaplastic spindle cell carcinoma.



Gambar. 13. Fibromatosis menunjukkan fragmen kecil terdiri atas sel spindle dalam material kolagen warna magenta. B. Sel spindle tipis dalam stroma kolagen. C. sel spindle individual dengan inti bentuk plump, kromatin halus, nucleoli tidak terlihat. D. Sel spindle dengan nucleus oval. Kromatin halus dengan nucleoli kecil, diantara stroma fibrous. E. Sel spindle dengan inti memanjang, kromatin halus. F. Beberapa sel dengan bentuk spindle plump, atipia ringan, nucleoli berjumlah 2⁸

D.3.5. Myofibroblastoma⁸

Ditemukan pada laki-laki dan wanita post menopause.

Gambaran sitologi menunjukkan sel spindle individual dipisahkan sekat jaringan ikat kolagen, dengan latar belakang jaringan lemak maupun matriks myxoid. Inti relatif seragam, mengandung *nuclear groove*, dan *nuclear pseudoinclusion*, dengan nucleus

tak tampak. Untuk membedakan dengan fibromatosis membutuhkan korelasi usia, histopatologis dan imunohistokimia.

D.3.5. Pseudoangiomatous hiperplasia⁴

Klinis : Massa, dengan kepadatan tidak teratur, sedikit kalsifikasi. Banyak ditemukan pada post menopause dan wanita dengan terapi hormon. FNAB dengan selularitas rendah dengan sel spindle bentuk spindle, bland, oval dan fragmen jaringan duktus dengan sel bipolar. Fragmen epitel lebih kecil dari fibroadenoma.

Sel blok sangat penting untuk menyingkirkan diagnosis banding. Fibromatosis positif untuk beta catenin dan SMA, positif lemah untuk ER, dan desmin, negatif untuk CD 34, pancreatin dan p63. Myofibroblastoma positif CD 34 dan desmin. PASH akan positif dengan Bcl2, dan progesteron dan negatif untuk CD 31. Metaplastic spindle cell carcinoma akan positif dengan pancytokeratin, negatif dengan betacatenin dan CD 34. Fibromatosis dapat menunjukkan mutasi Gen CCTNB1 dan APC yang juga ada pada familial adenomatosis.

D.3.6. Nodular fasciitis⁹

Nodular fasciitis biasanya berupa massa nyeri yang tumbuh cepat menghilang setelah 3 minggu. Nodular fasciitis biasanya didahului dengan trauma, perlu dipikirkan sebagai diagnosis banding apabila didapatkan aspirat sel spindle. Sitologi menunjukkan hiperseluler, sel spindle agak membulat menyerupai sel ganglion. Sel bentuk poligonal, spindle hingga sel dengan *multinucleated*, diantaranya banyak sebaran sel limfosit, histiosit, neutrofil. Bentuk sel spindle plum dengan kromatin rata, mitosis dapat ditemukan.

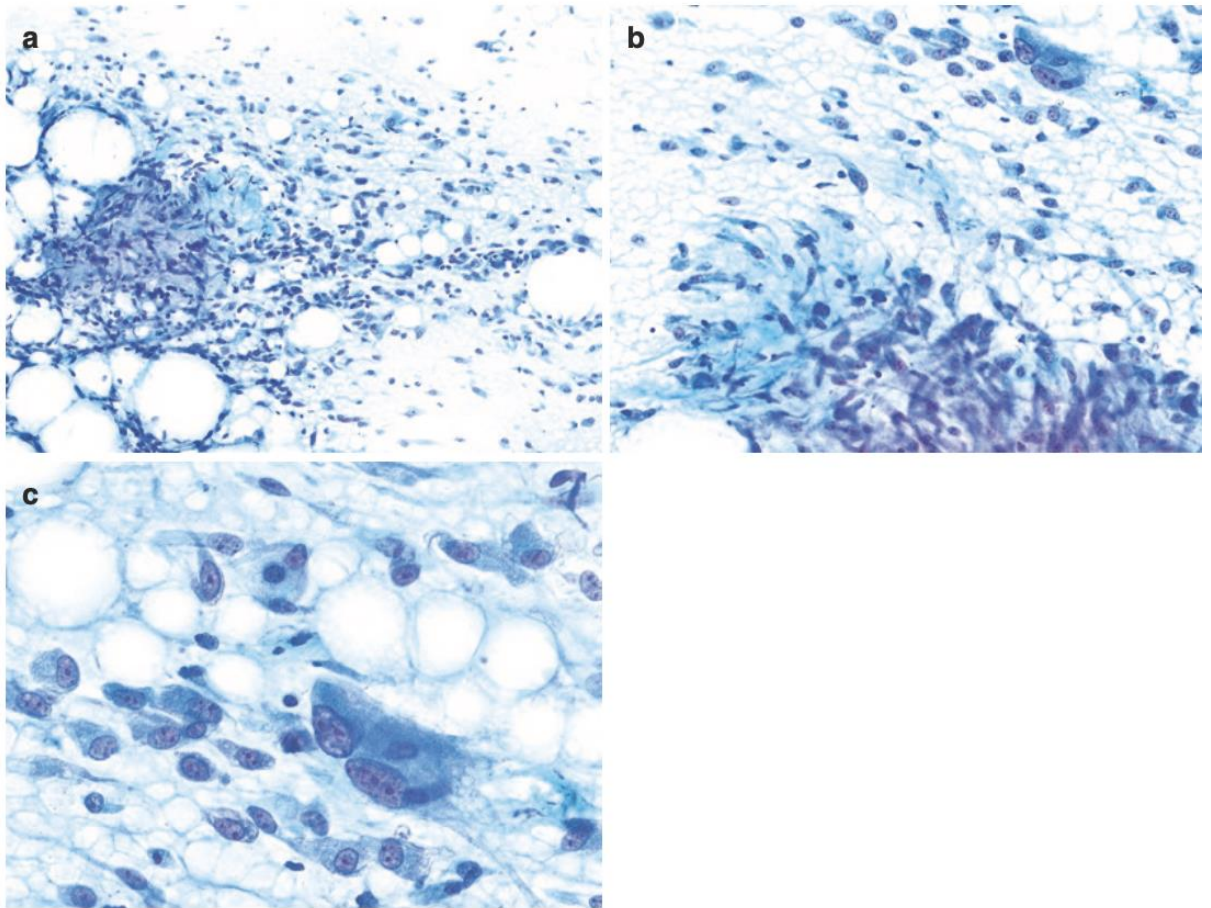
Contoh pelaporan:

Sediaan hiperseluler terdiri atas fragmen jaringan epitelial yang samar-samar berpola cribriform, tersusun padat, atipia ringan, pleomorfia ringan, dan sedikit mioepitel dan sedikit sel bipolar.

Komentar :

Diferensial diagnosis epitel hiperplasia dan *low grade ductal carcinoma insitu*.

Saran : core biopsi



Gambar. 14. Nodular faciitis, selularitas tinggi, terdiri atas sel spindel, stroma myxoid, meluas ke jaringan adiposa. B. Fragmen myxoid terdiri atas sel-sel spindel, sebagian berbentuk poligonal, dengan inti pleomorfik, sebagian dengan intinbesar, nucleoli prominente latar belakang granular. C. Perbesaran kuat tampak sel seperti ganglion, dengan inti besar, nucleoli beberapa, dengan latar belakang sel spindel bentuk plump, limfosit dan latar belakang granular.⁴

Manajemen

Range of malignancy pada hapusan yang atipik berkisar 22% hingga 39 %, sehingga untuk kasus-kasus atipik diperlukan follow up dengan CNB atau eksisi.

Apabila hasil atipik diduga karena processing maka perlu pengulangan sampling idealnya menggunakan CNB.

Pada situasi informasi klinis dan radiologis tidak ada, follow up lesi dengan radiologis 3-6 bulan, apabila lesi berubah dalam rentang waktu 3-6 bulan, ulang FNAB atau CNB

D.4. Suspicious of Malignancy⁴

Definisi : Ditemukan beberapa gambaran sitomorfologi yang biasa ditemukan pada lesi ganas, namun tidak cukup untuk menegakkan ganas, karena gambaran malignansi yang

kurang jelas atau jumlah sel tidak adekuat. Apabila ditemukan gambaran *suspicious for malignancy* diagnosis definitif secara histopatologi harus segera ditegakkan.

Penyebab kurangnya kualitas sediaan

- a. Selularitas yang rendah
- b. *Obscuring factor* berupa darah
- c. *Crush artifact*
- d. *Air drying artifact*
- e. *Slow air drying*, dan hapusan yang tebal

Sediaan lesi breast yang dapat menunjukkan suspicious for malignancy :

1. Hiperseluler
2. Sitologi *overlapping* antara jinak dan ganas: Lesi jinak kadang menunjukkan pembesaran inti sel dan nucleoli prominen. Ada juga keganasan yang sel-selnya relatif monomorfik dan tampak hiposeluler.
3. Pada hapusan dengan fragmen besar dapat menunjukkan arsitektur yang mendukung keganasan, namun fragmen kecil tidak dapat menunjukkan keganasan. Penggunaan istilah *suspicious* untuk mencegah *overdiagnosis*.
4. Nekrosis dapat ditemukan pada tumor ganas maupun DCIS
5. Perbedaan antar karsinoma dan limfoma secara sitologis cukup sulit pada medullary carcinoma

Suspicious for malignancy mempunyai range of malignancy yang lebih tinggi (60%-95%, dengan *positive predictive value* untuk keganasan yang tinggi.

Lesi yang sering masuk kedalam kategori ini adalah *ductal carcinoma in situ*, termasuk *Low grade* dan *high grade* DCIS, *lobular carcinoma in situ* dan lesi proliferasi jinak.

Manajemen

Follow up wajib dilakukan pada kondisi *suspicious for malignancy*. *Follow up* klinis dan radiologis serta mengulang FNAB dengan ROSE. Apabila tersedia dapat dilakukan CNB atau biopsi eksisi.

D.4. 1. Lesi spesifik yang dapat dikategorikan suspicious

1. Ductal carcinoma in situ

DCIS dapat low grade hingga high grade namun tidak dapat secara tepat didiagnosis dengan FNAB. Pada FNAB Carcinoma invasif tidak dapat disingkirkan.

Klinis biasanya ditemukan secara tidak sengaja pada mamografi berupa microcalcifikasi. Adanya microcalcifikasi dapat ditemukan pula pada *fibrocystic change*, *sclerosing adenosis*, *columnar cell change*. Adanya ⁸calcifikasi mengindikasikan high grade DCIS. Keluhan klinis dapat berupa *nipple discharge*. Tidak ada kesepakatan khusus dalam pengklasifikasian DCIS namun *grading* sistem menggunakan kategori *low grade*, *intermediate* dan *high grade*. Pemeriksaan yang diperlukan adalah IHC CK 5/6 pada *cell block* dan p63.

a. Low grade DCIS

Secara histopatologi menunjukkan sel-sel ukuran kecil, monomorfik, dengan lumen bulat, rigid, dihubungkan sel-sel yang tersusun teratur.

b. Intermediate grade DCIS

Secara histologis menunjukkan ukuran inti yang lebih besar, lebih pleomorfik, membentuk pola cribriform, solid dan mikropapiler, terkadang disertai komedo nekrosis.

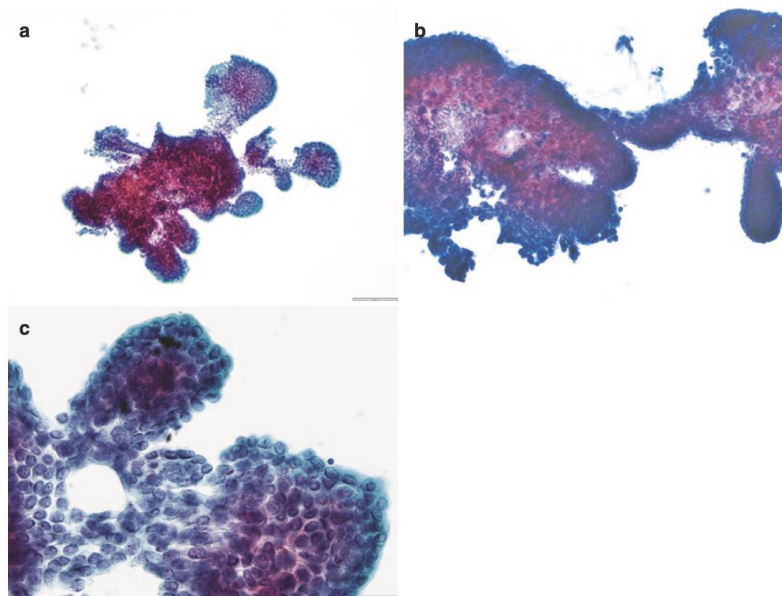
Pada FNAB *low grade* dan *intermediate* di golongan *low grade* DCIS. Perbedaan secara sitologi antar LG dan intermediate DCIS sangat menantang.

Solid papillary ductal carcinoma in situ ditandai dengan sel intermediate selapis hingga berlapis, dengan *fibrovascular stalk*. *Encapsulated papillary carcinoma* berbentuk bulat, dinding sklerotik. Pada pemeriksaan histopatologi UDH, *columnar change* dengan hiperplasia, *flat epithelial hyperplasia* dan *overlapping* dengan LG DCIS.

D.4.1.2. Kriteria diagnosis DCIS:

1. Selularitas tinggi pada papillary DCIS.
2. Biasanya berpola 3 dimensi, dengan bagian kecil diskohesif.
3. Fragmen epitel menunjukkan jaringan kecil diskohesif
4. Jaringan cribriform memberi gambaran sel yang relatif monoton, dengan pola sel konsentris terhadap lumen
5. Micropapila perluasan papiler dari biasanya tersusun bulbus, sedikit *fibrovascular core*.

6. lesi papiler biasanya bercabang-cabang fibrovascular core dilapisi sel-sel multilayer, dengan polaritas baik, terkadang ada DCIS.
7. Beberapa fragmen jaringan biasanya terdapat campuran cribriform dan microapillary
8. LG DCIS, biasanya tampak tersusun honeycomb dengan atipia minimal. Intermediate grade menunjukkan ukuran inti lebih besar dan lebih pleomorfik dengan sedikit mioepitel.
9. Sel dengan nucleus bipolar sedikit pada background
10. Ukuran sel kurang lebih 2x eritrosit, dan pleomorfik
11. Kalsifikasi granular atau fragmented
12. Tampak sel makrofag hemosiderin pada latar belakang



Gambar.15. Low grade DCIS yang memperlihatkan arsitektur micropapiler dan cribriform, yang tersusun padat dengan sedikit sel mioepitel.⁴

D.4.1.3. Diferensial diagnosis⁷

- 1.UDH : pada hapusan tampak fragmen 3 dimensi, kohesif, sel-sel mengelilingi celah seperti *slit lamp*. Ditemukan banyak mioepitel sedikit struktur *cribriform*, maupun *papiler*. Biasanya ditemukan banyak mioepitel pada *back ground*.
2. Adanya fragmen stroma dapat didiagnosis dengan fibroadenoma. Adanya tambahan hiperplasia apokrin, histiosit dan latar belakang *proteinaceus* dapat diagnosis dengan *fibrocystic change* disertai UDH.

3. Saat menemukan fragmen 3 dimesi, debris apoptotik dengan bagian berdegenerasi. Epitel bulat, hiperkromatik di LG DCIS dapat mirip mioepitel pada UDH. Gambaran nucleus dengan kromatin halus pada background akan menyerupai nucleus bipolar(mioepitel),

4. *Intraductal papiloma*, pada perbesaran kecil akan terlihat fragmen epitel yang hiperplastik, dengan beberapa sel yang tersebar, sel yang tersebar biasanya kolumnar, dengan nucleus relatif monomorfik, bercampur dengan nucleus bipolar, lembaran apokrin dan makrofag hemosiderin dengan background proteinaceous. *Fragmen papiller* biasanya terdapat *fibroelastotic-core* yang dikelilingi epitel dan mioepitel, yang dapat membedakan dengan papillary DCIS yang tidak ditemukan mioepitel. Terkadang ditemukan fragmen kecil yang dikelilingi epitel squamoid, dengan sitoplasma padat dan inti hiperkromatik, sitoplasma bervakuola, terkadang terlihat hopnail.

5. Membedakan low grade DCIS dengan hiperplasia epitel(UDH, intraductal papiloma dan fibroadenoma) sangat sukar dibedakan karena semua akan memberi gambaran fragmen epitel. LG carcinoma biasanya hiperseluler, dengan pleomorfik ringan hingga moderat. Jika tubular carcinoma biasanya bentuk tubular lebih prominen.

Apabila gambaran sitologi mirip *intraductal papiloma* secara sitologi mirip LG DCIS dapat diarahkan ke suspicious for malignancy dan membutuhkan korelasi CNB dan radiologi.

Apabila ditemukan kasus yang mencurigakan LG DCIS akan lebih tepat jika disagnosis sebagai atypical atau suspicious. Korelasi dengan radiologis sangat penting, jika tidak ada massa kemungkinan DCIS murni, namun jika ada massa mungkin akan mendukung invasif carcinoma. Kunci untuk mendiagnosis DCIS untuk menghindari negatif palsu dan positif palsu, sehingga menghindarkan terapi yang tidak perlu.

D.4.1.4. Membedakan HG DCIS dan Invasive carcinoma⁸

Sedikit konsensus yang menunjukkan perbedaan HG DCIS dan *invasive carcinoma* secara FNAB. Biasanya adanya lesi malignant juga disertai komponen HG DCIS. Apabila ada massa dalam *imaging* maka lebih tepat jika didiagnosis sebagai malignant. Apabila secara sitologi dan *imaging* mendukung malignant perlu dilanjutkan dengan CNB.

Pada HG *invasive carcinoma* dapat ditemukan nekrosis. Akan tetapi apabila ditemukan nekrosis, kalsifikasi dan sedikit sel epitel atipik dan fragmen jaringan dilapisi sel-sel yang seragam dapat dimasukkan sebagai *suspicious for malignancy*, mungkin dapat ditemukan komponen HG DCIS. Diperlukan korelasi klinis radiologis dan CNB.

Tujuan pendekatan ini bukan untuk mendiagnosis DCIS HG, namun lebih untuk menyingkirkan *invasive carcinoma*, juga menghindari over diagnosis.

FNAB dan CNB adalah metode sampling yang tidak dapat mengeksklusikan *invasive carcinoma*, *triple* diagnosis sangat diperlukan. Sediaan KGB regional (axilla) dapat disesuaikan dengan klinis dan radiologis.

Contoh pelaporan

Sediaan hiperseluler dengan fragmen kecil terdiri atas sel epitelial dengan pembesaran ringan dan moderat sel dan beberapa sel-sel pleomorfik. Ditemukan pula sedikit sel mioepitel atau sel-sel bipolar yang tersebar.

Kesimpulan :

Gambaran di atas merupakan gambaran *suspicious low grade carcinoma*

Saran :

Diperlukan *core needle* biopsi untuk konfirmasi diagnosis.

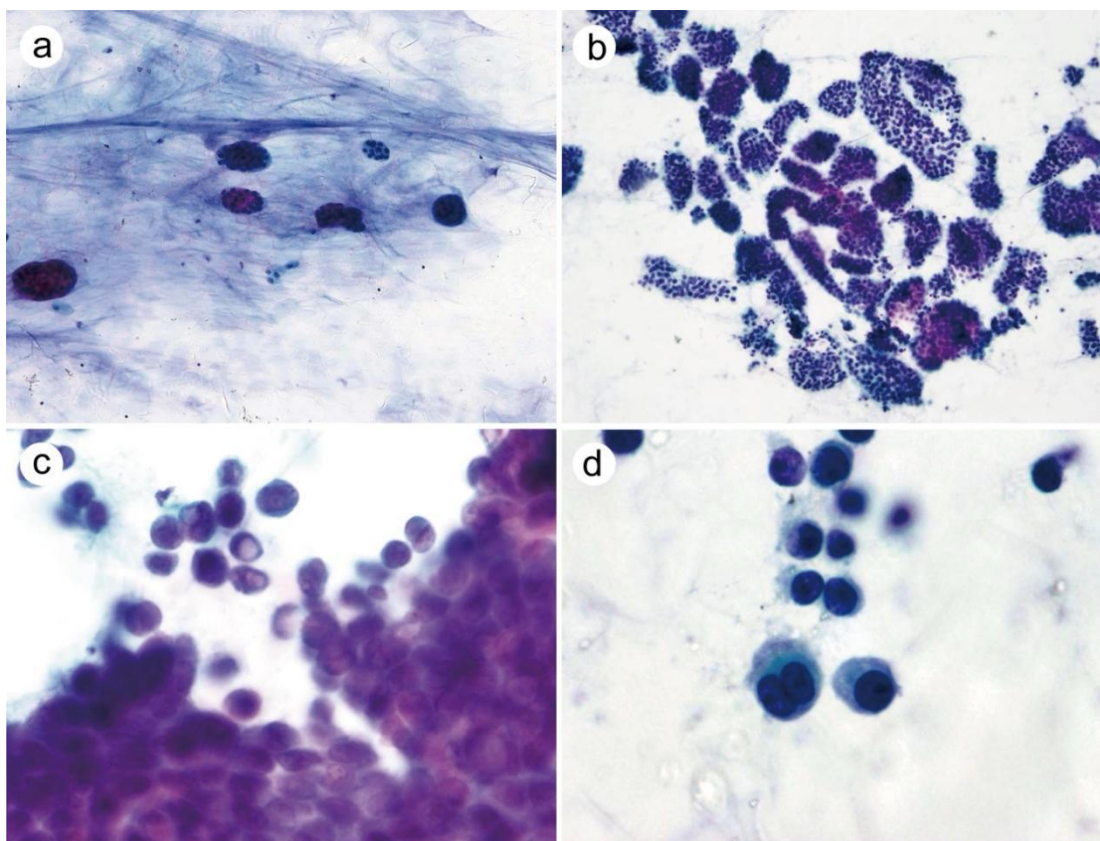
D.5. Malignant⁶

Definisi malignan adalah Material malignant, diagnosis spesifik seharusnya dapat dilaporkan

Diagnosis maligna dapat ditegakkan secara penuh dengan sitologi. Gambaran penting maligna adalah hiperseluler. Diskohesif klaster epitelial cluster, sebaran sel sel tunggal, atipia inti (pembesaran inti, pleomorfik, crowding, dan overlapping), tidak ditemukan sel-sel mioepitel yang signifikan.

Meskipun beberapa keganasan *low grade* memperlihatkan nucleus yang relatif monoton, atau keganasan dengan stroma desmoplastik danklerotik akan menghasilkan spesimen dengan selularitas rendah.

Tipe keganasan (ductal, lobular, micropapiller dan lain-lain seharusnya disebutkan atau paling tidak disajikan sebagaimana kemungkinan. Tetap pikirkan limfoma, melanoma, angiocarcinoma atau karsinoma metastasis sebagai diagnosis differensial.



Gambar 16. Sitomorfologi lesi malignant

A. Mucinous carcinoma : kelompok sel tiga dimensi, dengan tumor inti monoton dalam latar belakang massa musin. B. Micropapillary : cluster kohesif papillary dengan batas-batas bersudut padat, tanpa disertai fibrovascular core, atipia seluler bervariasi. C. Invasive lobular carcinoma kumpulan longgar sel-sel tumor yang berstruktur plasmacytoid, terkadang dengan vakuola intrasitoplasmik yang menyerupai signet ring dari traktus gastrointestinal atas. D. Metastasis melanoma maligna pada mammae ditandai dengan berukuran besar, atipik dengan struktur sel plasma, binucleus, nucleoli prominen, struktur dapat menyerupai lobular carcinoma.⁴

Positive prediction value pada FNAB berkisar 92 % hingga 100%. Saat sitologi ganas, sejalan dengan klinis dan radiologis, maka dapat dilanjutkan dengan *test biomarker predictive* dan prognostik, terutama di negara berkembang. Meskipun FNAB tidak dapat membedakan *in situ* dan *invasif*, namun pemeriksaan prognostik dan *predictive marker* dilakukan pada sedimen CNB dan reseksi. Apabila saat FNAB ditemukan pembesaran KGB regional maka dapat dilakukan sampling untuk menentukan stadium.

D.5.1 Manajemen⁶

Apabila dari FNAB ditemukan sel maligna, didukung dengan *triple diagnosis* maka *cell block* dapat diperiksa tambahan untuk konfirmasi prognosis. Terapi definitif seperti neoajuvant terapi, operasi dapat dilakukan.

Apabila FNAB tidak sesuai dengan imaging maka diperlukan CNB atau eksisi jika CNB tidak dapat dilakukan.

Apabila limfonodi axilla secara klinis membesar, disertai USG abnormal, maka perlu dilakukan FNAB dengan ROSE. Beberapa center langsung melakukan CNB tanpa FNAB pendahuluan. Apabila KGB menunjukkan metastasis carcinoma maka dapat mengkonfirmasi stadium pasien dapat ditentukan. Apabila FNAB limfonodi jinak atau suspicious, maka diperlukan biopsi.

D.5.2. Lesi spesifik FNAB maligna⁴

1. Invasive carcinoma of nospecial type

Invasive carcinoma of NST menempati 75% carcinoma dan biasanya secara klinis ditemukan massa yang terlihat secara radiologis atau teraba saat pemeriksaan klinis.

Secara histologis didapatkan gambaran dari *low grade* hingga *high grade*. *Low grade carcinoma* biasanya banyak ditemukan struktur tubulus, dengan inti yang membesar, atipia ringan, mitosis rendah. *High grade* atau *poorly differentiated carcinoma* ditandai dengan formasi tubulus yang minimal, sebagian besar tersusun solid, pleomorfi dan atipia inti sedang hingga berat dan mitosis yang meningkat.

Carcinoma NST dapat disertai sklerosis, elastosis, hyalinisasi maupun stroma desmoplastik yang sukar dilihat dalam sediaan FNAB

Inflammatory carcinoma secara klinis ditandai dengan pembengkakan kulit, eritem, terkadang tanpa ditemukan massa maupun terlihat secara radiologis.

Pemeriksaan radiologi

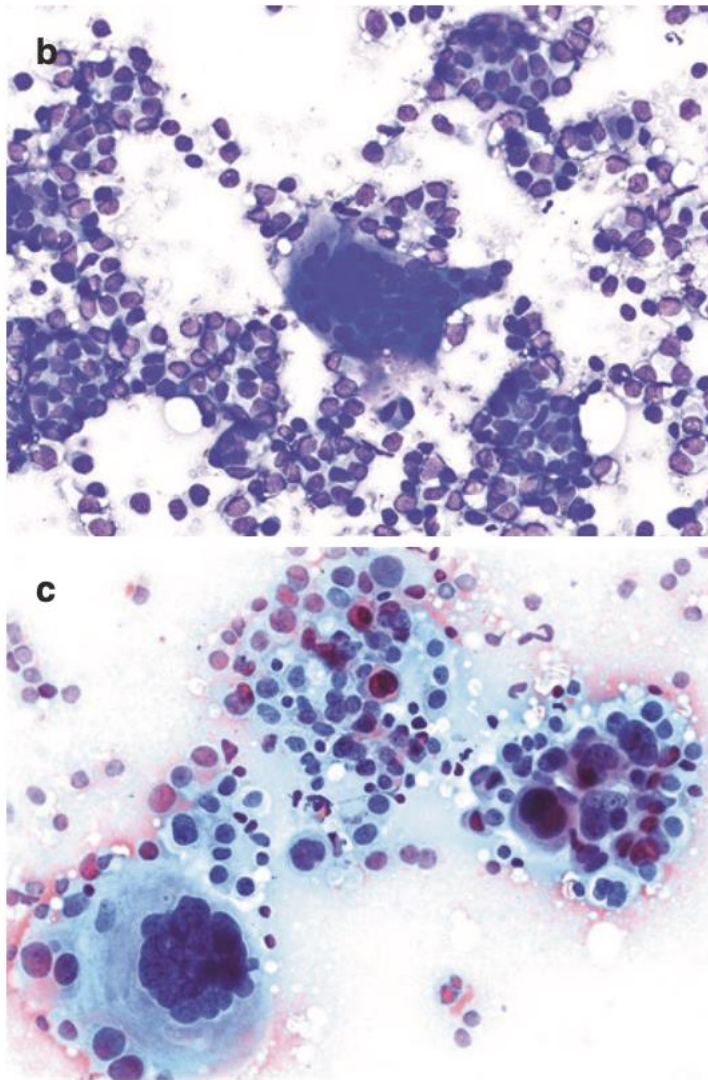
Pemeriksaan radiologi mamografi tampak asimetri fokal, ireguler, berbatas tidak tegas, *pushing margin*, pada carcinoma tanpa fibrosis, atau massa spiculated yang menunjukkan *low grade carcinoma* disertai stroma desmoplastik, sebagai petunjuk adanya distorsi arsitektur, atau adanya kalsifikasi.

Pemeriksaan USG *invasive carcinoma* menunjukkan massa *solid ireguler, spiculated, microlobulated, angulated* dengan hipoechogenic, disertai *posterior shadowing*. Microcalsifikasi atau ekstensi duktus berhubungan dengan proses in situ.

Inflammatory breast cancer dapat memberikan gambaran perubahan kulit dan penebalan jaringan mammae, peningkatan kepadatan dan pembesaran KGB.

Kriteria Diagnosis sitologi

1. Selularitas tinggi
2. Pola *low grade carcinoma* biasanya fragmen tiga dimensi, dengan fragmen kecil disertai sebaran sel. Pola *high grade* biasanya didominasi fragmen kecil dengan sebaran difus sel
3. Fragmen jaringan *low grade carcinoma* biasanya kohesif, *crowded*, inti saling bertumpuk, dengan struktur cribriform kadang dapat terlihat. Sedangkan pada *high grade* kehilangan kohesivitas pada tepi tumor, *crowding* dan kehilangan polaritas tumor, sitoplasma sempit, eksentrik, bervakuola, N/C rasio tinggi.
4. Nucleus pada *low grade carcinoma* relatif monoton, tapi ukuran inti dapat meningkat moderat, pleomorfik, kromatin kasar, nucleoli prominen, *perinuclear clearing*
5. Debris nuclear dapat terlihat pada *carcinoma high grade*.
6. Tak ditemukan sel-sel mioepitel.



Gambar. 17. Gambaran sel multunucleated pada high grade invasive carcinoma⁷

Diagnosis malignant dapat dibuat jika diagnosis kriteria terpenuhi. Jika meragukan maka dilakukan CNB.

Sangat penting melihat pola hapusan dengan perbesaran kecil dikombinasikan dengan tipe sel dan fitur sel.

Pada FNAB mungkin didapatkan campuran maligna dan benigna. Pada suspicious harus dilaporkan bahwa biopsi menunjukkan atipia inti dan sel sel diskohesif dan masih ditemukan mioepitel.

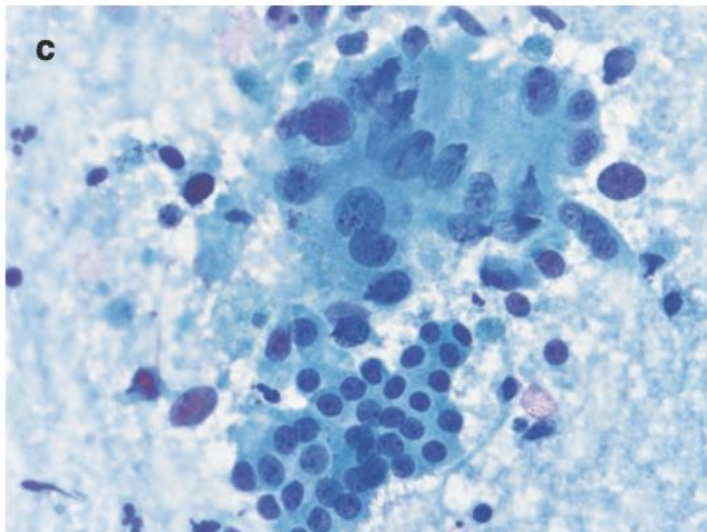
Nucleus dengan N/C rasio yang sangat tinggi dapat mirip dengan nucleous bipolar, namun lebih besar dan lebih ireguler. Debris apoptosis dapat menyerupai mioepitel. *Grading* sitologi low grade dan high grade dapat berkorelasi dengan histopatologi, namun sebagian besar sitopatologis tidak menyertakan *grading* breast carcinoma. Sistem Robinson

menyebutkan *grading* sel dapat berdasarkan ukuran sel dibanding eritrosit pada sel yang berada didalam fragmen maupun yang tersebar. Ukuran sel dapat 2x hingga 5 kali eritrosit, dapat monomorfik hingga pleomorfik, kromatin dapat halus hingga kasar atau jernih

Differential diagnosis

1. HG DCIS dan HG *invasive carcinoma*.

Keduanya tidak dapat dibedakan dengan FNAB. Nekrosis dapat ditemukan pada *high grade carcinoma*, termasuk HER2 positif, basal like dan metaplastic carcinoma. Kombinasi nekrosis, kalsifikasi dan selularitas yang rendah pada sebagian besar area namun terdiri atas sel atipia berat mendukung HG DCIS dengan atau tanpa komponen invasif. Biopsi kecil dari fragmen stroma apabila memberikan gambaran seperti fragmen epitel maka didiagnosis sebagai malignant.



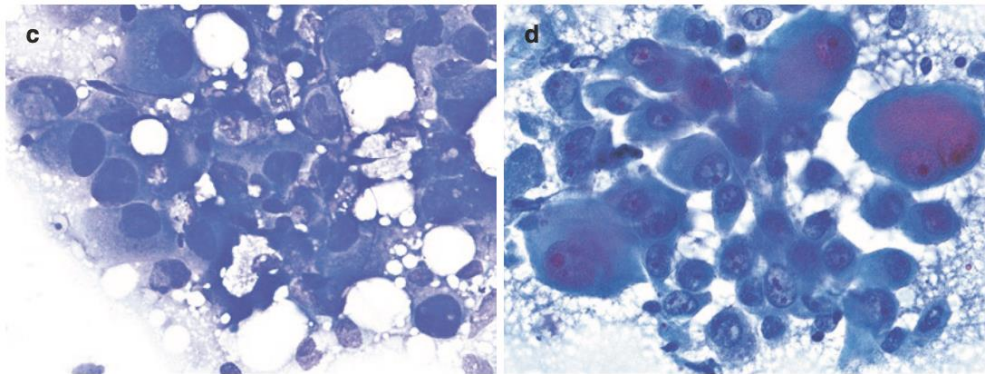
Gambar. 18. ductal epithelial hyperplasia disertai carcinoma invasif high grade.⁴

2. LG DCIS dan lesi proliferaatif

Lesi proliferaatif pada mammae termasuk sel sel yang tersebar dapat memberi gambaran. Atipia ringan dan pleomorfi. Gambaran FAM, intraductal papiloma radial scar juga memberikan gambaran low hingga intermediate grade, DCIS harus disingkirkan, apabila ditemukan maka harus dilaporkan sebagai atipik atau *suspicious malignancy*.

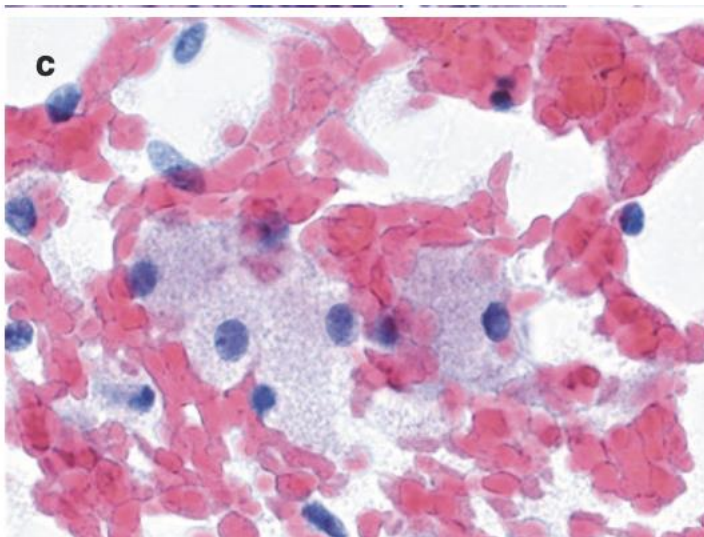
3. *Metaplastic apocrine cytoplasmic change* adalah kelainan jinak yang dapat ditemukan pada *NST*, *lobular carcinoma* maupun *micropapillary carcinoma*, dan DCIS.
4. Apocrine carcinoma menunjukkan selularitas moderat atau selularitas tinggi, sebaran sel-sel dengan ukuran besar, N/C rasio meningkat, dengan kelompok sel diskohesif. Sitoplasma granular, dengan batas antar sel yang jelas, nucleus besar, bulat oval,

membrane intin ireguler, nucleoli prominen hiperkromatik, kromatin kasar, mitosis dapat ditemukan. Necrosis dapat diitemukan, dengan inti high grade.



Gambar. 19. Apocrine carcinoma terdiri atas sel diskohesif, terdiri atas sel-sel diskohesif dengan inti membesar, pleomorfik, sitoplasma luas eosinofilik.⁴

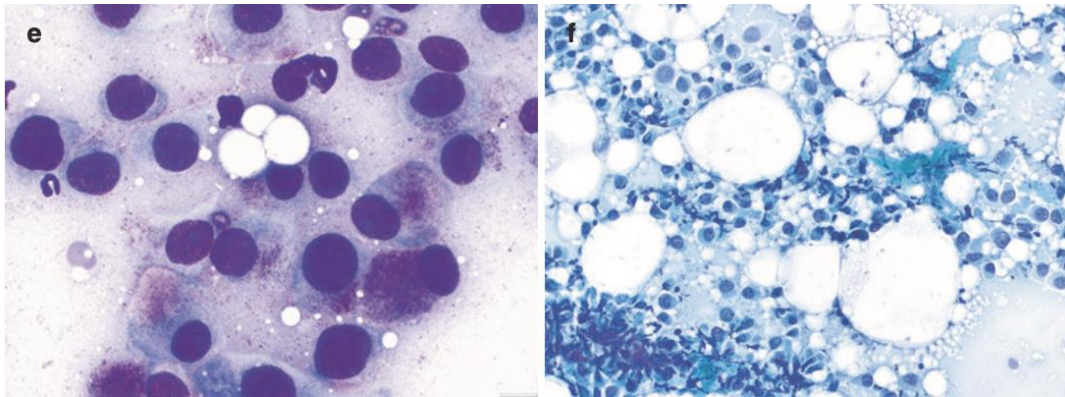
5. Granular cell tumor mempunyai sitoplasma dengan granula kasar maupun halus, sitoplasma pucat, batas sel kurang jelas, N/C rasio lebih rendah, nucleus kecil, relative monomorfik,. Terkadang ditemukan jaringan stroma yang terhubung dengan sel granuler.



Gambar.20. cell tumor terdiri atas sel dengan inti plump, N/C ratio rendah, sitoplasma, pucat granular⁸

6. Limfoma maligna, baik primer maupun sekunder menunjukkan sebaran sel-sel limfoid ukuran sedang hingga besar dengan latar belakang limfoglandular bodies.
7. Melanoma maligna dan metastasis carcinoma dengan ciri yang berbeda dapat dibedakan dengan carcinoma, namun lesi yang secara radiologis tidak spesifik untuk NST, *metaplastic carcinoma* harus dipertimbangkan terutama usia muda.
8. Lobullar carcinoma klasik menunjukkan sebaran sel dengan ukuran kecil hingga intermediate, diskohesif, terdapat *window* antar sel yang menandakan diskohesif. Inti

bulat oval, berlekuk, dengan sitoplasma bervakuola. Pleomorfic lobular carcinoma menunjukkan inti *high grade*, diskohesif, mirip dengan NST high grade.



Gambar.21.Lobullar carcinoma dengan sel-sel yang tersebar, terdiri atas sel-sel dengan sitoplasma eksentrik, atypia sedang, dengan sitoplasma mengandung musin granular, menginfiltrasi jaringan lemak.⁸

9. Berbagai derajat atipia juga dapat ditemukan pada area eksisi maupun pasca radiasi. Radiasi akan menyebabkan ukuran inti dsangat membesar, vakuolisasi nucleus dan sitoplasma hiperkroatik dan kromatin tidak jelas, N/C rasio bervariasi cenderung rendah dan sedikit mioepitel. Makrofag terkadang menyerupai sel yang membesar maupun atipik. Nekrosis lemak menunjukkan material granular dengan berbagai derajat makrofag hemosiderin, foamy makrofa g dan sel datia berinti banyak. Epithelioid histiosit dapat mirip dengan carcinoma. Apabila dtemukan sel selularitas tinggi dan atypia inti maka CNB sangat direkomendasaikan.

2.HG DCIS⁴

HG DCIS ditandai dengan massa yang teraba namun tidak ditemukan carcinoma invasive, biasanya ditemukan secara atidak sengaja pada saat mamografi.

Secara histologis menunjukkan sel-sel yang pleomorfik, sel membesar, N/C rasio meningkat hiperkromatik, pleomorfik dan nucleoli prominen, berproliferasi ke dalam ductus disertai komedo nekrosis, cribiform dan *micropapillary*. Mikrokalsifikasi , sentral nekrosis dan mitosis sering ditemukan.

Pemeriksaan radiologi

Pemeriksaan radiologis menunjukkan pembengkakan *soft tissue* tumor, microkalsifikasi dan nekrosis intralumen, kepadatan jaringan sekitar menunjukkan respon imun. Mikrokalifikasi biasanya terlihat pada ductus yang distorsi. *Carcinoma in situ* biasanya juga *microkalsifikasi*. Massa ireguler, *spiculated* mikrokalifikasi berhubungan dengan carcinoma invasive.

USG terkadang tidak dapat menunjukkan kalsifikasi, namun jaringan fibroglandular dapat terlihat hipoeogenik fokal akibat respon inflamasi maupun mikrokalifikasi. Apabila dalam USG ditemukan massa, mungkin berhubungan dengan invasive carcinoma.

Kriteria diagnosis sitologi HG DCIS :

- i. Selularitas bervariasi
- ii. Nekrosis granular
- iii. Kumpulan sel 3 dimensi, terdiri atas fragmen sel epitel
- iv. Sebaran sel pleomorfik individual dan sel bipolar
- v. Sel ukuran besar, atipik, hiperkromatik, membrane inti ireguler, perinuclear clearing
- vi. Klasifikasi dengan ukuran bervariasi
- vii. Terdapat sedikit mioepitel
- viii. Kadang berdiferensiasi apokrin

Diferensial diagnosis

1. Membedakan HG DCIS dan invasive carcinoma sukar jika dengan FNAB. Jika ditemukan fragmen epitel dengan ciri inti high grade background debris nekrotik maka kemungkinan dapat HG DCIS. Pelaporan yang tepat adalah Gambaran HG DCIS dengan atau tanpa komponen invasive, dibutuhkan korelasi radiologis
2. Mastitis granulomatous berhubungan dengan bakteri, jamur atau idiopatik akan ditemukan nekrosis yang dikelilingi histiosit. Gambaran ini akan disalahartikan dengan sel ganas. Karcinoma payudara jarang berhubungan dengan granuloma, meskipun beberapa acarcinoma dapat menunjukkan sel datia.
3. Robeknya kantong silicon dapat memberikan Gambaran respon granulomatosa oleh benda asing. Histiosit berbagai ukuran, vakuola berbagai ukuran yang mengandung material globular
4. Nekrosis lemak jika diwarnai dengan Giemsa akan terpulas kuning, merah dengan globula warna biru, disertai histiosit dan makrofag hemosiderin, dengan fragmen lemak nekrotik tanpa inti. Sel epithelial jarang.

3 Invasive lobular carcinoma⁸

Klinis dan histologis

Kasinoma lobular biasanya berupa massa, terdiri atas sel-sel dan kelompok sel berhubungan dengan stroma sklerotik. Varian lobular solid, alveolar, tubulolobular, dan pleomorfik. Sel-sel menunjukkan sel individual dengan mitosis aktif.

Imaging

Mamografi menunjukkan massa speculated berhubungan dengan massa yang teraba, dengan margin infiltrative, arsitektur yang distorsi, jaringan mammae yang mengkerut akibat fibrosis. Kalsifikasi bukan ciri utama kecuali varian pleomorfik.

Kriteria diagnosis sitologi

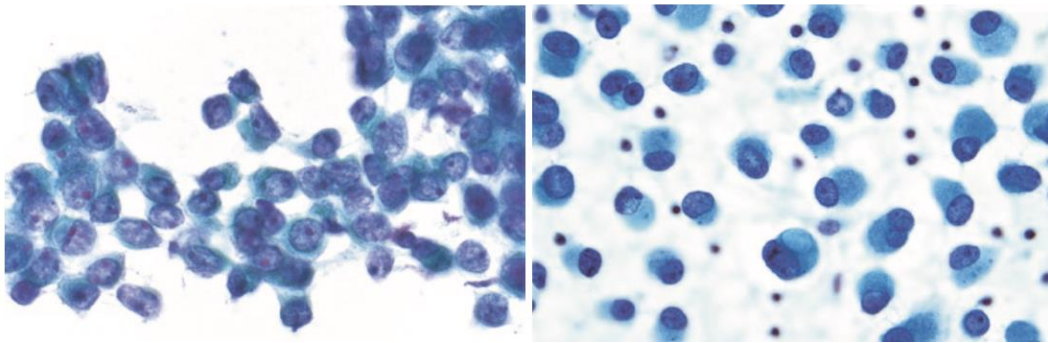
1. Selularitas bervariasi
2. Sebaran sel tersusun linear, dengan bagian diskohesif
3. Sel sel uniform, ukuran kecil hingga intermediate, sitoplasma sempit hingga moderat, eksentrik, N/C rasio bervariasi
4. Pleomorfi ringan hingga sedang, dengan inti ireguler, polyhedral, kromatin nucleous tak tampak
5. Sitoplasma eksentrik, plasmacytoid dengan vakuola intrasitoplasma, hingga signet ring, dengan latar belakang infiltrate fragmen stroma

Hapusan dengan dengan nucleous bipolar dapat terlihat jika ada komponen jinak seperti fibrocystic change, terlihat fragmen epitel yang besar, disertai metaplasia apokrin. Korelasi radiologi dengan klinis berhubungan dengan lesi palpable, harus dilanjutkan dengan CNB. Vakuola intrasitoplasma juga terdapat pada *lobullary carcinoma in situ*, *invasive lobular carcinoma*, *invasive carcinoma NST* dan *mucinous carcinoma*. Lesi jinak yang menunjukkan sitoplasma bervakuola dapat ditemukan pada epitelial hiperplasia, columnar, columnar cell change, apocrine metaplasia. LCIS dapat terjadi nekrosis dan kalsifikasi.

Diferensial diagnosis

1. Fibroadenoma dengan sampel minimal dapat menghasilkan hapusan sel yang tersebar individual, dengan sitoplasma bervakuola. Adanya fitur jinak seperti nucleus bipolar akan menghindari positif palsu

2. Carcinoma NST ditandai dengan sebaran sel dengan ciri high grade, setidaknya ada fragmen epithelial yang kohesif, akan menyingkirkan lobular carcinoma.
3. Alveolar lobular carcinoma ditandai dengan selularitas moderat, atypia ringan, dengan sitoplasma pucat, eksentrik, namun kurang menunjukkan back ground acinar
4. Pleomorphic lobular carcinoma sukar dibedakan dengan high grade infiltrating carcinoma NST, karena keduanya hiperseluler dengan didominasi sel-sel dengan ukuran besar. LCIS dapat menunjukkan diferensiasi apokrin. Pleomorfik LCIS dapat menunjukkan nekrosis dan kalsifikasi.



Gambar. 22. Pleomorphic lobular carcinoma dengan sel-sel diskohesif, inti eksentrik, nucleoli prominen, atypia nyata⁴

4. Tubular carcinoma⁸

Klinis dan histopatologis

Secara klinis biasanya tidak teraba, ukuran < 1 cm. Secara histologis ditandai dengan tubulus yang lapisi sel-sel luminal dengan inti membesar moderat disertai apical snouts. Komponen invasi dapat berhubungan dengan cribriform LG DCIS dan invasive cribriform dan lobular dan NST low grade.

Radiologi

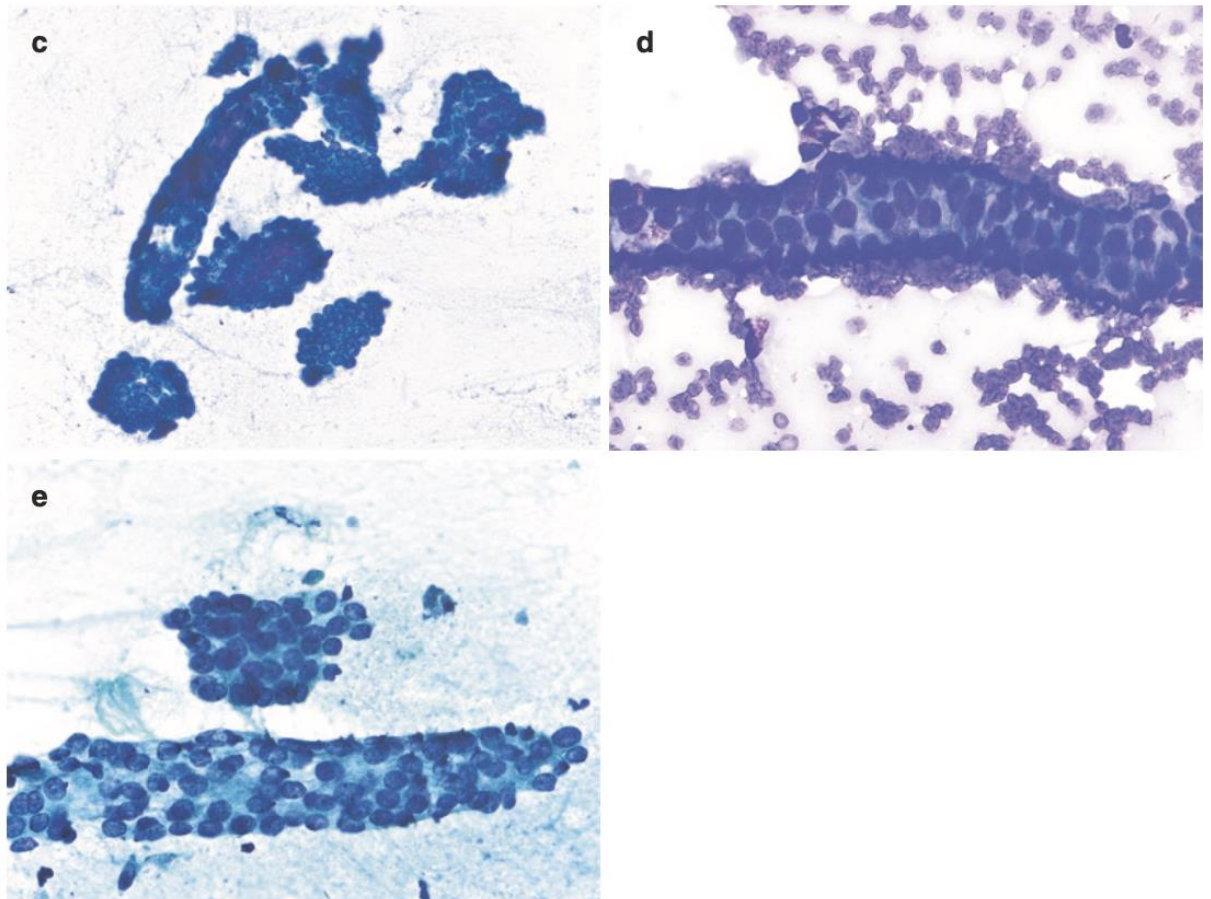
Secara mamografi terlihat kecil, masa batas tak tegas dengan kalsifikasi.

USG biasanya terdiri atas tumor dengan ekogenisitas tumor dikelilingi spikula dan jaringan distorsi.

Kunci diagnosis sitologi :

1. Selularitas bervariasi moderat hingga berat
2. Pola kecil, rigid, angulated, tubulus dengan lumen kecil, berpola 3 dimensi cribriform, dengan mioepitel jarang

3. Sebaran sel-sel atipik dengan nucleous ireguler, atipik, belekuk, groove, hiperkromatik ringan, nucleoli kecil
4. Cribiform dan micropapiler, 3 dimensi, stroma slerostik
5. Tak tampak bipolar nuclei



Gambar .23. tubular carcinoma yang menunjukkan tubulus rigid dikelilingi sel epitel dengan atipia ringan, tanpa mioepitel.⁴

Differential diagnosis

1. Tubulus juga didapatkan pada fibroadenoma, namun tubular dengan arsitektur tidak rigid, dilapisi eptel dengan atypia ringan, dan ditemukan sel mioepitel
2. intraductal cribiform carcinoma biasanya bersamaan dengan tubular low grade invasive carcinoma NST.
3. Slerossing adenosis biasanya ada massa, kalsifikasi dan distorsi arsitektur. FNAB biasanya hanya terdiri atas fragmen kecil sel kohesif, fragmen jaringan ductular, disertai mioepitel

5. Carcinoma dengan fitur medular

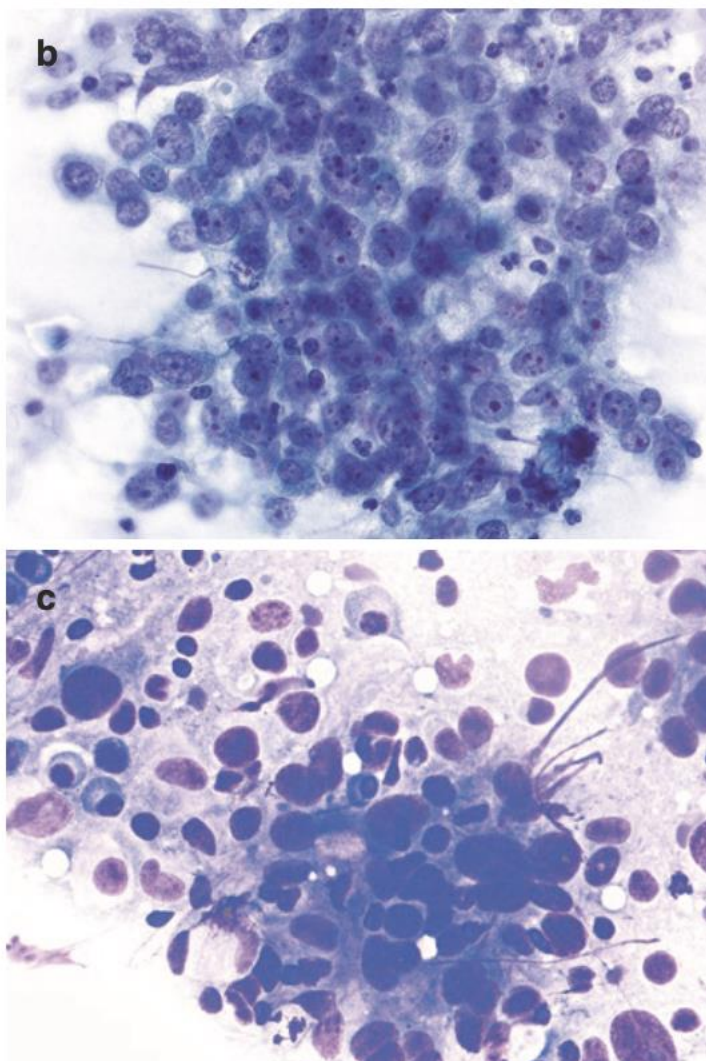
Klinis dan histopatologis

Massa yang tumbuh cepat. Secara histologi terdiri atas tumor yang tersusun sinsitial, crowded, terdiri atas sel-sel ukuran besar, bizzare, pleomorfik, inti vesikuler, dan banyak limfosit pada batas perifer. Limfoepithelial like carcinoma menunjukkan lebih atipik dan infiltrate sel radang limfosit yang lebih prominen

Medulary carcinoma biasaya triple negative dengan mutase BRCA1

Radiologi

Pemeriksaan dengan USG dan mamografi berupa massa berbatas tegas, bulat, pushing border. Diagnosis banding lesi jinak seperti FAM atau lesi ganas seperti mucinous carcinoma, high grade invasive carcinoma, limfoma, metastasis.



Gambar. 24. Carcinoma medullary, terdiri atas kelompok sel-sel ganas tersusun sinsitial, dengan infiltrasi limfosit.⁴

Kriteria diagnosis sitologi

1. Selularitas tinggi
2. terdiri atas lembaran, tersusun sinsitial, disertai infiltrate limfosit dan sebaran sel ganas
3. N/C rasio meningkat, sitoplasma pucat, pleomorfik, kromatin kasar, perinuclear clearing, macronucleoli
4. Mitosis mudah ditemukan
5. Bizzare nuclei sering ditemukan
6. Banyak limfosit, disertai sedikit sel plasma, cellular debris, limfoglandular bodies

Differensial diagnosis

1. Limfoma high grade ditandai dengan sebaran difus sel limfoid ukuran besar mirip imunoblast atau centroblast, dengan back ground limfoglandular bodies
2. Large cell lymphoma dengan ukuran lebih kecil dari sel pleomorfik pada carcinoma medullary. Sel carcinoma mempunyai inti besar, berlekuk, nucleoli besar.
3. HG carcinoma metastasis ke KGB sukar dibedakan dengan medullary carcinoma, kecuali disesuaikan dengan klinis radiologis
4. Limfoepithelioma like carcinoma, menunjukkan lembaran sinsitial, terdiri atas sel-sel dengan ciri high grade, pleomorfik berat, batas antar sitoplasma tidak jelas, dan banyak infiltrasi limfosit.

6. Mucinous carcinoma^{4,8}

Klinis biasanya pada usia tua, ditemukan tidak sengaja. Secara histopatologi berupa fragmen kecil epitel, disertai massa musin ekstraseluler yang luas, dengan pushing border dan dipisahkan oleh vascular.

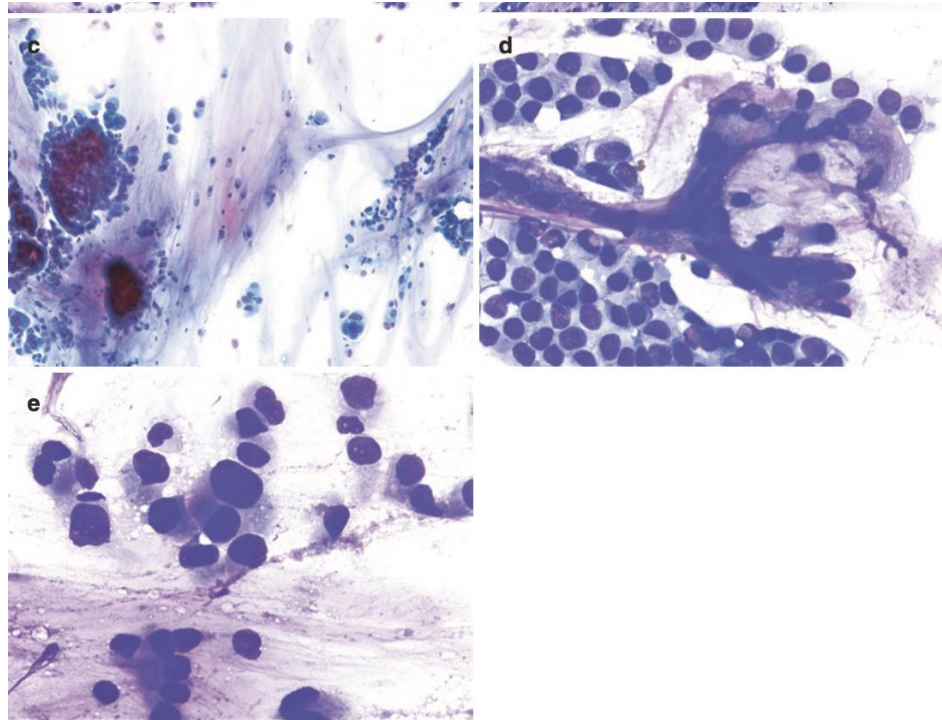
Secara radiologis menunjukkan massa bulat, disertai kelompok massa kecil disekitarnya. Microcalcifikasi ringan hingga kasar berhubungan dengan musin. Dengan pemeriksaan USG, menunjukkan massa homogen dengan enhancement bagian posterior, sesuai dengan ciri massa kistik, namun batas kurang jelas. Kasus yang terdiri atas komponen solid dan kistik menunjukkan komponen kistik dengan microlobulasi dan batas yang tidak jelas. Diagnosis banding mungkin dapat menyerupai FAM dan kista dan lesi ganas seperti Medullary carcinoma maupun Invasive carcinoma of NST.

Kriteria diagnosis sitologi

1. Selularitas tinggi
2. Fragmen jaringan berbagai ukuran dengan background musin
3. Fragmen epitel dapat bulat, cribiform, papiler, tubular
4. Atipia inti ringan sedang, dengan musin intrasitoplasmaik, signet ring
5. Kadang nuclear bisa high grade
6. Tidak ditemukan nucleus bipolar
7. Dapat ditemukan fragmen jaringan fibrovaskular
8. Kalsifikasi dapat ditemukan

Diagnosis banding

1. Mucocle like lesion : musin fibriler, berhubungan dengan fibrocystic change, tampak fragmen duktal terdiri atas sel luminal, selularitas rendah dan mioepitel dengan sel relatif monomorfik,
2. Infiltrating carcinoma NST dengan diferensiasi mucinous fokal, menunjukkan inti high grade
3. Invasive micropapillary carcinoma : mempunyai fragmen papiler tanpa fibrovascular core, dengan gambaran musin pada bagian luar, ciri inti high grade
4. FAM: dapat mempunyai background musin, proteinaceous
5. Metastasis adenocarcinoma dari colon, rectum maupun paru : dapat memproduksi musin dan metastasis
6. Gel USG jika tercat giemsa akan tercat seperti musin



Gambar. 25. Mucinous carcinoma menunjukkan stroma fibrous musin dan sel-sel individual yang tersebar⁴

7. Metaplastic carcinoma⁸

Adalah kelompok tumor heterogen yang terdiri atas squamous cell carcinoma, spindle cell carcinoma dan tumor dengan poorly differentiated bercampur dengan elemen sarcoma(chondroid, spindel, osteogenic atau rhandoid). Tumor dengan adenosquamous low grade dengan tubulus, kelenjar kecil-kecil, dengan keratinisasi fokal juga termasuk dalam metaplastic carcinoma.

Pemeriksaan pencitraan seperti invasif carcinoma lain, jika terdapat nekrosis maka akan terlihat struktur kistik.

Kunci kriteria diagnosis sitologi

1. Moderat hingga hiperseluler
2. Dapat berbagai pola

Poorly differentiated : sel-sel kecil, diskohesif

Squamous cell carcinoma : fragmen ajringan bentuk lembaran dengan background debris keratin

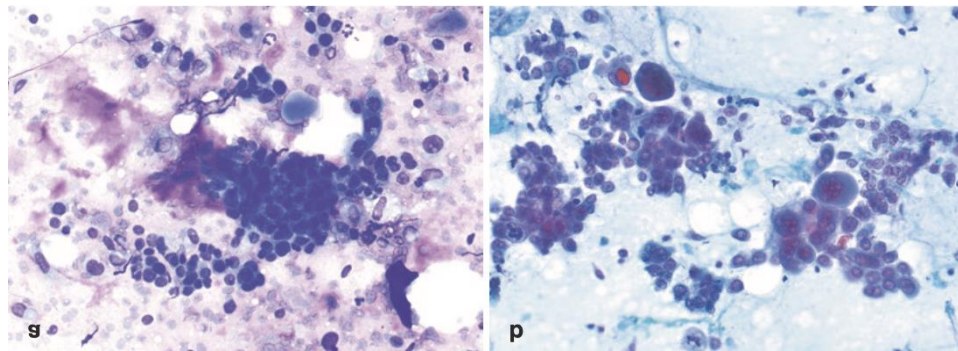
Low grade adenosquamous : Tumor terdiri atas tubular dan kelenjar ukuran kecil, dengan keratinisasi fokal

Sarcomatoid: Sel spindel, plum tersebar dalam fragmen kecil

Fibroblastik: fibromatosis like spindle cell

3. Nekrosis

4. Netrofil, histiosit, makrofag hemosiderin dan debris dapat terlihat



Gambar. 26. Metaplastic carcinoma squamous, tampak stroma, sel-sel ganas yang mengalami metaplasia squamosa yang terdiri atassel dengan inti atipik dan mitosis atipik.^{4,8}

Diferensial diagnosis

1. Abses subareolar disertai metaplasia squamosa ductus lactiferus: Ada riwayat kasus rekuren abses subareaola, tampak debris keratin, atipa minimal, neutrofil
2. Metaplasia squamosa: Pada intraductal papiloma infark, pada sisa duktus margin insisi dengan atau tanpa radiasi
3. Metastasis SCC: membutuhkan korelasi klinis
4. Lesi kulit : Kista inklusi
5. Phyloides tumor, malignannt : Mempunyai pola bifasik, dengan fragmen sel spindel dan komponen epitelial sedikit. Sarcoma pada mammae lebih jarang

8. Secretory carcinoma

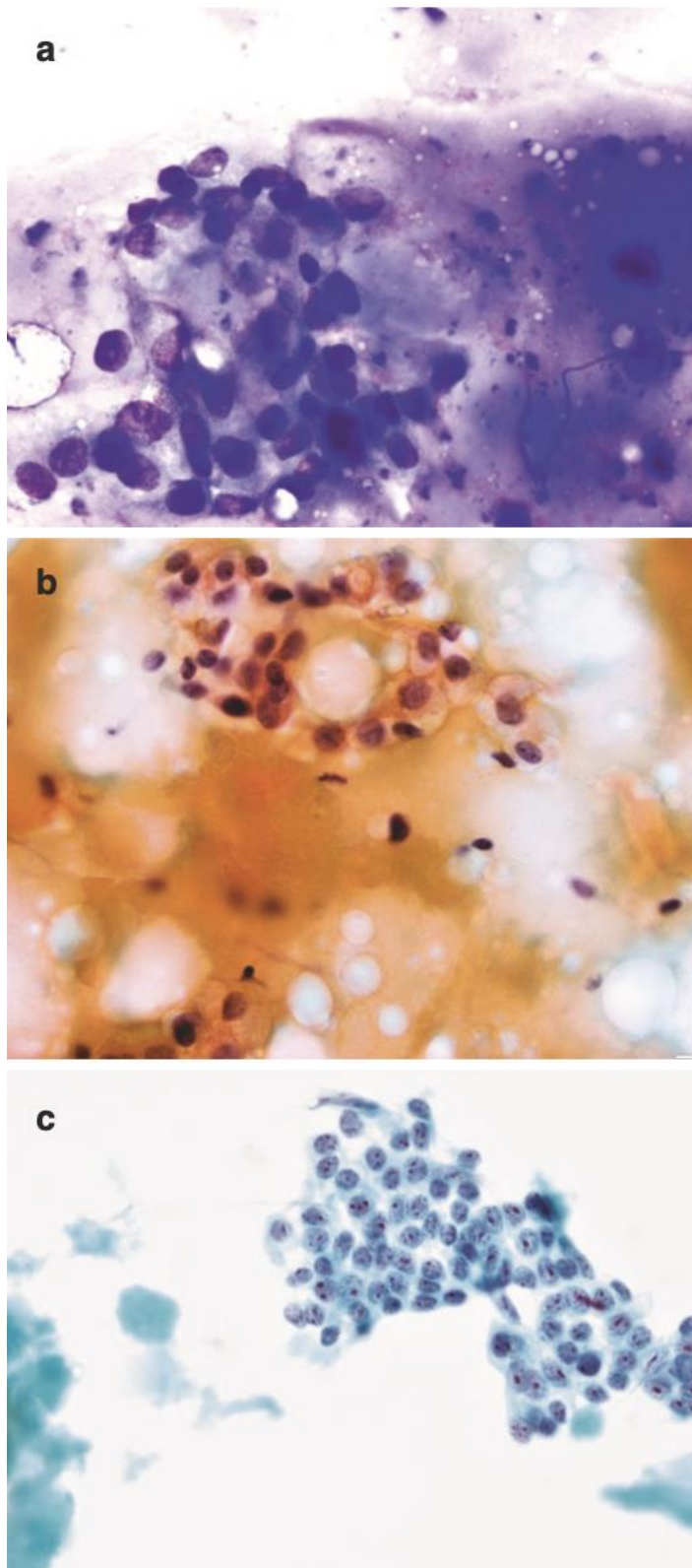
Termasuk jarang, pada umur yang bervariasi rata-rata 40 tahun. Klinis berupa benjolan tumbuh lambat, tidak nyeri, batas tegas, mobile, jarang metastasis.

Secara histopatologi ditemukan sekresi intra dan ekstrasel, dengan inti low grade, dengan sitoplasma amphofilik, vakuola. Secara sub tipe molekuler biasanya berupa triple negative breast cancer. Terdapat fusi gen ETV6-NTRK3 seperti pada carcinoma pada kelenjar saliva.

Pemeriksaan radiologi tampak massa solid, batas tegas, dengan batas ireguler ringan, mirip FAM atau carcinoma yang berbatas tegas seperti medullary carcinoma, solid papillary dan mucinous carcinoma.

Kriteria diagnostik sitologi :

1. Selularitas sedang hingga tinggi
2. Pola terdiri atas fragmen jaringan kohesif
3. Sel bentuk poligonal dengan sitoplasma luas mengandung vakuola intrasitoplasmik, terkadang sitoplasma granular
4. Latar belakang material sekresi, tampak berbusa
5. Nucleus bulat, kromatin halus, hingga sedikit kasar, atipia ringan, nucleoli kecil
6. Sel bentuk signet ring dan plasmacytoid terkadang ditemukan
7. Sel-sel dengan nucleus memanjang dengan atipia ringan terkadang ditemukan



Gambar. 27. Secretory carcinoma menunjukkan latar belakang sekresi dan sel ganas dengan inti low grade, disertai sitoplasma bervakuola⁴

Differential diagnosis

1. Perubahan laktasi : back ground proteinaceous, dengan globul lemak, dengan dikeliling sel epitel luminal membentuk asinar. Sel-sel monoton, ukuran kecil, sitoplasma bervakuola
2. Kista Hiperplasia hipersekresi : tampak latar belakang sekresi ekstrasel yang tampak seperti massa koloid, padat, jarang tampak berbusa seperti secretory carcinoma, epitel duktal dengan sedikit yang mengandung vakuola sitoplasma.

8. Glycogen Rich clear cell carcinoma⁸

Tumor dengan fitur clear cell mempunyai arsitektur bermacam-macam, dari solid, papiller, tubulocystic, lembaran, perubahan apocrine.

Secara radiologis tampak massa dengan batas tidak teratur disertai kalsifikasi.

Kriteria diagnosis sitologi

1. Selularitas sedang hingga moderat
2. Fragmen jaringan berupa lembaran, sinsitial dan individual, dengan sel bersitoplasma granular halus, terkadang jernih, inti eksentrik, terkadang tampak seperti palisade
3. Pleomorfi sedang hingga berat
4. Tampak koilocytic like

Diagnosis banding

1. Lipid rich carcinoma : Menunjukkan sel yang sama dengan sitoplasma berupa lipid, positif dengan pewarnaan oil red-O dan negatif terhadap PAS
2. Infiltrating carcinoma dengan focal clear cell
3. Apocrine carcinoma dengan sitoplasma granular
4. Karsinoma metastasis seperti CCRCC
5. Histiocytic carcinoma dengan sel besar, sitoplasma bergranular atau bervakuola, inti pleomorfik, hiperkromatik, nucleoli prominen

9. Adenoid cystic carcinoma⁴

Terjadi pada usia tua, prognosis baik. Ciri histologi serupa dengan ADCC salivary gland. Struktur cribriform tubular, solid tersusun atas sel-sel basaloid dengan berbagai derajat atipia.

Pencitraan ditemukan massa bulat hingga stelate

Kunci diagnosis sitologi

1. Selularitas moderat
2. Fragmen epitelial berupa lembaran, terdiri atas sel-sel epitel dan nucleus panjang, stromal globule
3. Sel-sel basaloid dengan sitoplasma sempit, pleomorf sedang nucleoli tampak berukuran kecil
4. Tampak hialin globule berwarna magenta dengan giemsa, dan abu dengan papsmear
5. Nucleus panjang mirip sel bipolar

Sel luminal positif dengan CD 117, CK 5/6, PAS diastase positif. Mioepitel positif dengan S100 dan p63, atau calponin. Biasanya triple negative breast cancer dengan prognosis baik dan jarang metastasis KGB

Diferensial diagnosis

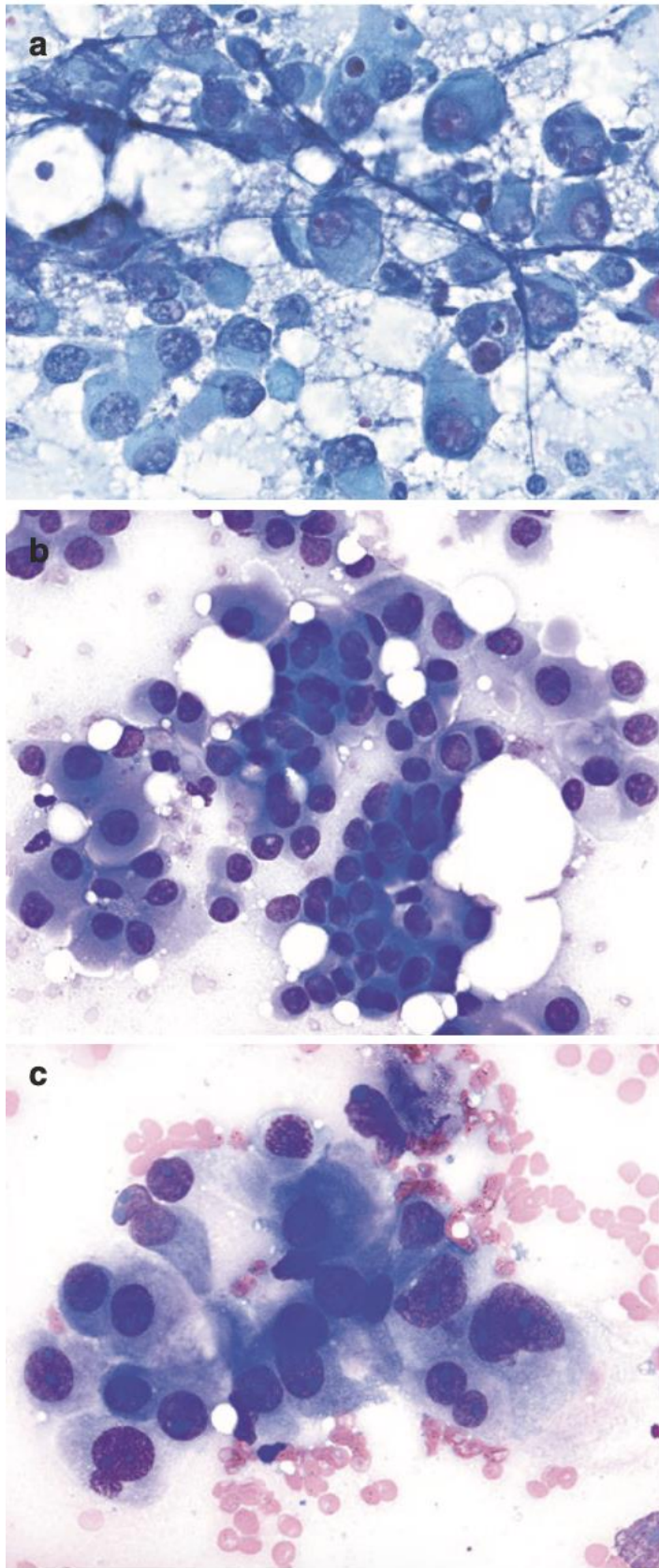
1. Collagen spherulosis : Ditandai dengan fragmen epitel ductal mengandung spherula kolagen, dikelilingi epitel yang monoton dan ditemukan nucleus bipolar. Apabila ditemukan bersama dengan FAM atau epitel hiperplasia, akan berukuran kecil, namun jika collagenous spherulosis besar dan banyak perlu dilanjutkan dengan CNB
2. Pleomorfik adenoma, jarang namun mengandung mengandung stroma fibromyxoid dan komponen epitel monoton.

10. Carcinoma with Apocrine differentiation

Diferensiasi apokrin merupakan lesi yang umum ditemukan pada invasive breast carcinoma dan tidak berhubungan dengan outcome. Terkadang dapat ditemukan pada tipe special seperti lobular atau medullary. Diferensiasi apokrin ditandai dengan inti membesar, pleomorf, nucleoli prominen, sebagian dengan inklusi, sitoplasma luas eosinofilik. Imunofenotip positif terhadap HER2, GCDFD 15, negatif ER dan PR.

Kriteria diagnosis sitologi

1. Selularitas moderat
2. Sebaran sel dengan fragmen diskohesif
3. Sel besar, pleomorfi, sitoplasma berbatas tegas granular, inti plromorfik, hiperkromatik, kromatin kasar, perinuclear clearing, nucleoli prominen, nekrosis dapat ditemukan maupun kalsifikasi.



Gambar. 28. Apocrine carcinoma menunjukkan sel-sel ukuran besar, dengan inti pleomorfik, dengan anak inti prominen sitoplasma luas eosinofilik.⁸

Diferensial diagnosis

1. Metaplasia apokrin pada Fibrocystic change biasanya nucleus monomorfi, polaritas baik, normokromatin, N/C rasio tetap. Sel apokrin tersebar, disertai mioepitel, dengan back ground protein.
2. Granular cell tumor mempunyai sitoplasma luas, N/C rasio tidak meningkat, kromatin halus, bulat oval, monomorfik, nucleoli kecil, sitoplasma luas bergranular. Sel granulosa positif terpulas s100 dan ER, PR negatif.

11. Carcinoma with neuroendocrine feature

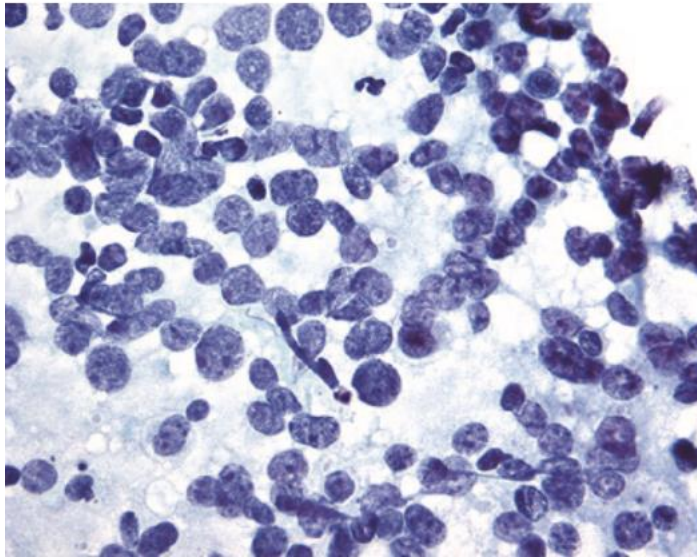
Carcinoma neuroendocrine dapat terdiagnosis secara sitologi, imunohistokimia sama dengan gastrointestinal. Derajat diferensi baik(carcinoid tumor) hingga buruk(neuroendocrine carcinoma). Neuroendocrine carcinoma terdiri small cell dan large cell.

Syarat diagnosis sitologi :

1. Selularitas tinggi
2. Sel tersebar dalam lembaran-lembaran, terdiri atas sekat fibrovaskular
3. Tumor terdiri atas sel-sel monoton dengan inti bulat, ukuran kecil, kromatin kasar, nucleoli prominen, tampak seperti gambaran plasmacytoid, eksentrik dan sitoplasma sempit, pucat, granular.

Poorly differentiated (Small cell carcinoma)

Seperti sel neuroendocrine carcinoma pada paru.



Gambar. 29. High grade neuroendocrine carcinoma, dengan struktur difus, kromatin granular⁴

Differential diagnosis

Diagnosis banding adalah metastasis carcinoid carcinoma dari paru, traktus gastrointestinal.

12. Non Hodgkin lymphoma⁴

Limfoma menempati 0,5 % tumor primer mammae, terdiri atas massa soliter hingga multipel pada mammae, dan tidak ada riwayat limfoma sebelumnya.

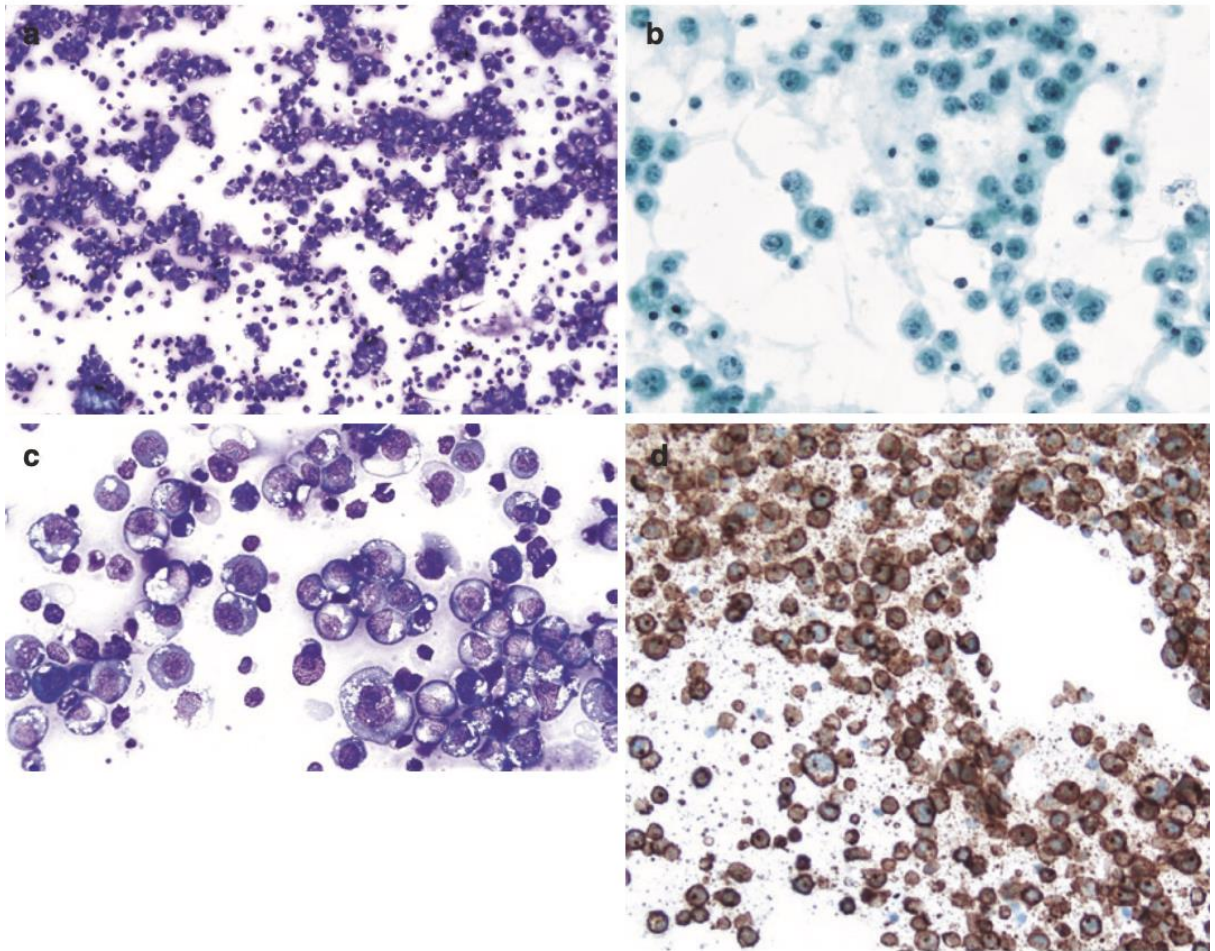
FNAB limfoma high graed dapat didiagnosis maligna, FNAB dapat didukung data flowcytometri, sitogenetik dan gen rearrangement. CNB dibutuhkan untuk menegaskan diagnosis.

Diffuse large B cell lymphoma adalah tipe tersering. Kriteria diagnosis sitologi adalah sebaran sel-sel limfoid ukuran besar, menyerupai imunoblast, centroblast dengan sitoplasma basofilik, eksentrik, dengan latar belakang limfoglandular bodies.

Marginal zone lymphoma(Mucosal associated lymphoid prolifertion) menunjukkan proliferasi sel-sel limfoid, heterogen, sel-selm plasmacytoid, limfosit, centrocyte dan plasma cell terkadang ditemukan sel limfoid ukuran besar. Sukar dibedakan dengan proses reaktif, sehingga diperlukan pemeriksaan lanjut.

Limfoma burkitt, follicular limfoma leukaemia akut dan limfomasel Tdapat terjadi pada mammae dan mempunyai sitomorfologi yang spesifik.

Anaplastic large cell lymphoma berhubungan dengan implant, biasanya terdapat pada area periimplant. Tumor terdiri atas sel-sel dengan inti dengan bentuk horshoe, positif CD 30 dan sel T.



Gambar. 30. Anaplastic large cell lymphoma, terdiri atas sebaran sel-sel limfoid difus dengan inti besar, pleomorfik, dengan sitoplasma bervakuola, yang terpulas positif dengan CD 30.⁸

13. Angiosarcoma⁴

Angiosarcoma jarang, namun dapat primer timbul secara *de novo* pada wanita usia muda. Gejala awal biasanya perubahan warna kulit, berhubungan dengan radiasi, kurang lebih 6 tahun pasca radiasi. Biasanya dapat meluas hingga parenkim payudara dan dinding dada.

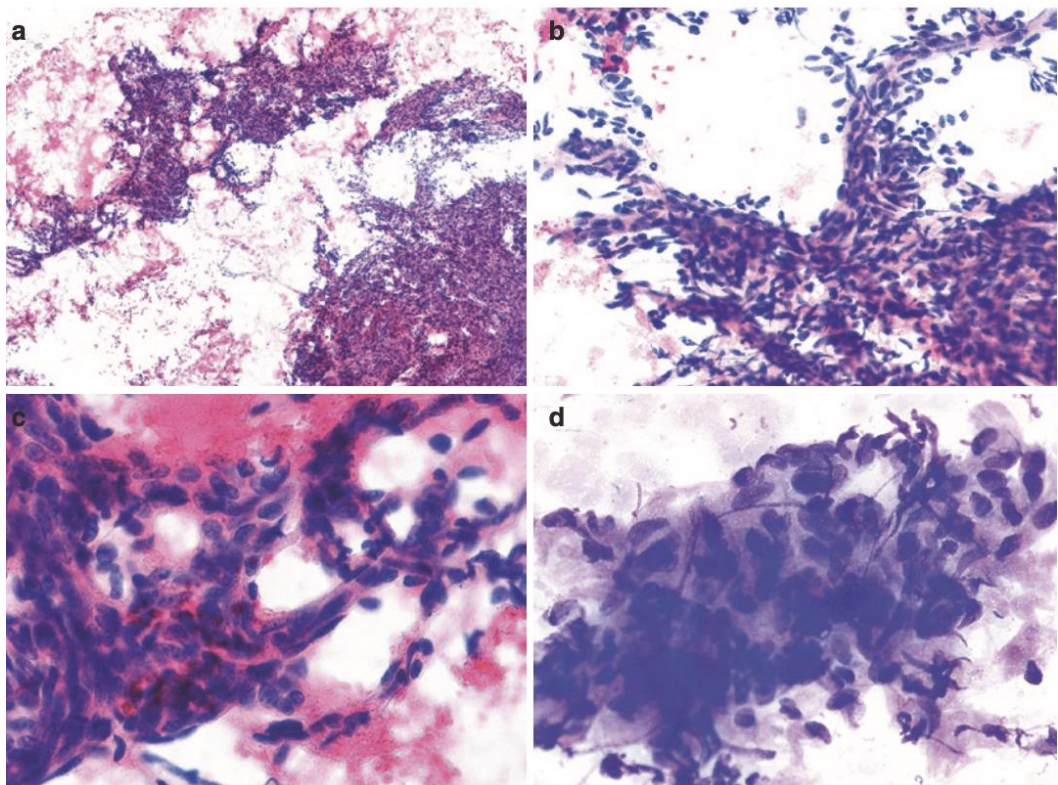
Secara histologi, dapat *well differentiated* yang menggambarkan celah vaskular, dilapisi sel-sel endotel bentuk spindle atau epithelioid, dengan berbagai derajat atipia atau proliferasi.

Kriteria diagnosis sitologi

1. Selularitas sedang hingga tinggi
2. Fragmen kecil, terdiri atas sel spindel hingga epithelioid, mengandung struktur menyerupai kapiler, dengan back ground hemoragi.
3. Sel-sel spindel, sarcomatous, bulat, epithelioid, dengan atipia inti, hiperkromatik, inti berlekuk, dengan 1 hingga 2 anak inti
4. Tampak intrasitoplasmik hemosiderin
5. Terpapas CD 31, CD 34, ERG, D240. Negatif terhadap S100, dan CK. Pemeriksaan CNB harus dilakukan.

Diferensial diagnosis

1. Jaringan granulasi terdiri atas fragmen jaringan yang terdiri atas pembuluh darah yang bercabang dan anastomosis, dengan fibroblast disekitarnya, histiosit, dan sel-sel inflamasi. Atipia inti didapatkan pada area operasi atau infeksi.
2. Lesi sel spindel termasuk spindle cell carcinoma dan lesi soft tissue termasuk nodular fasciitis. Malignant fibrohistiocytoma, malignant phyllodes dan kaposisarcoma juga dapat dipikirkan.



Gambar. 31. Angiosarcoma menunjukkan fragmen jaringan sel spindel yang padat, dengan sel-sel endotel atipik, pleomorfik, stroma berwarna magenta.^{4,8}

14. Metastasis pada payudara

Metastasis biasanya jarang pada mammae, perlu konfirmasi dengan riwayat sebelumnya. Pada anak metastasis tersering pada payudara adalah Rhabdomyosarcoma dan limfoma. Pada usia muda diagnosis keganasan primer payudara atau dinding dada harus disingkirkan terlebih dahulu dengan pemeriksaan IHK pada CNB dan IHK. Kunci diagnosis adalah klinis, dan lesi spesifik dari area lain. Pencitraan dapat membantu lesi tunggal atau multipel.

Kanker payudara dapat metastasis pada sisi kontralateral.

Panel IHK dapat dilakukan untuk penentuan sub tipe molekuler, juga menentukan primer tumor

Pelaporan

Sediaan hiposelular, terdiri atas sel tersebar dengan ukuran kecil hingga sedang dengan inti atipia ringan hingga sedang, eksentrik, sitoplasma bervakuola, dengan droplet musin

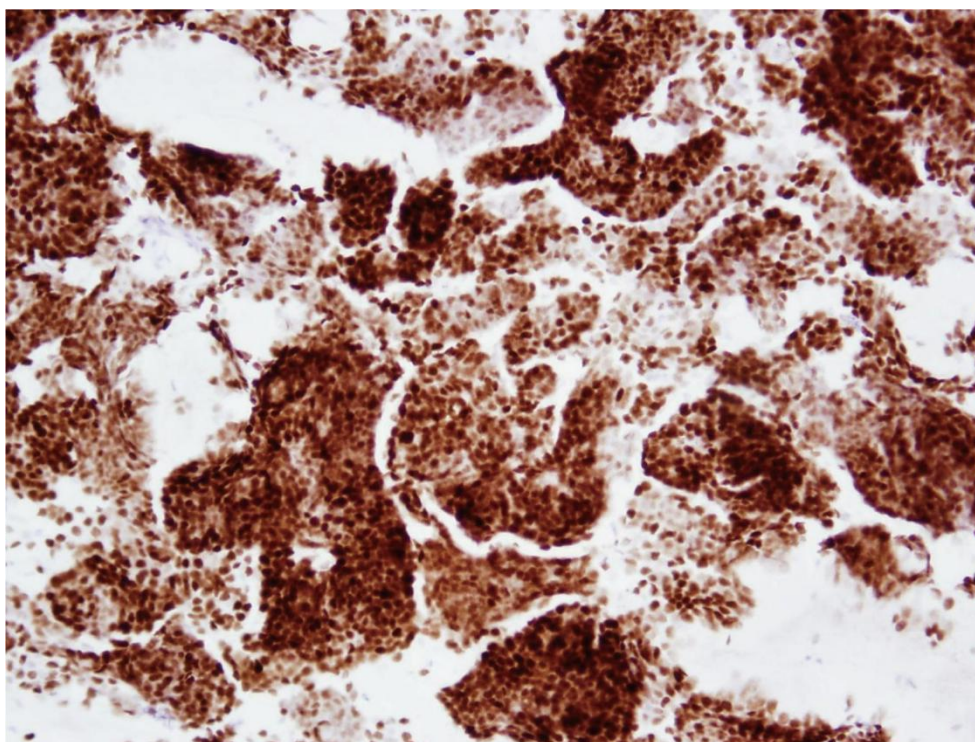
Kesimpulan :

Gambaran di atas sesuai dengan Invasif breast carcinoma condong lobular carcinoma

E. Pemeriksaan tambahan pada sitologi mammae¹⁰

E.1. Marker prognostik atau prediktif

Marker prognostik penting pada carcinoma mammae adalah receptor (ER), progesterone receptor (PR), HER2, dan Ki-67. Pemeriksaan ini biasa dilakukan pada sediaan reseksi carcinoma primer payudara yang pertamakali terdiagnosa. Pemeriksaan ER, PR HER2 dan Ki 67 pada sediaan sitologi biasanya dilakukan pada lesi metastasis untuk membandingkan dengan lesi primer, sebagai panduan terapi. Sel block adalah specimen ideal untuk dilakukan pemeriksaan ER, PR, HER2 dan ki 67 karena processingnya sesuai dengan sediaan histopatologi. Saat cell block tidak tersedia, Pemeriksaan ER, PR dapat dilakukan pada sediaan papaniculous. HER2 juga dapat diperiksa dengan FISH menggunakan sediaan cell block atau sediaan hapusan (MD Anderson cancer center menggunakan sediaan hapusan untuk FISH). HER2 imunohistokimia kurang reliabel karena biasanya membran sel tumor tidak intak pada sediaan sitologi.



Gambar 32. Pewarnaan ER dilakukana pada sediaan hapusan yang sebelumnya dipulas dengan papaniculaui, menunjukkan pulasan difus dengan intensitas kuat pada KGB axillary.⁴

E.2. Pemeriksaan tambahan⁸

Pada pemeriksaan sitologi biasanya pemeriksaan tambahan digunakan untuk mengetahui asal tumor pada kondisi metastasis. ER biasanya sering digunakan untuk mendukung asal metastasis dari mammae. GATA 3 dan trichorhinophalangeal syndrome type 1 (TRPS1) merupakan marker baru untuk menentukan metastasis dari mamame yang lebih sensitif. Kedua marker tersebut sangat bermanfaat untk Triple negative breast carcinoma. Marker ini dipilih untuk sitologi karena terpulas pada inti sehingga mudah di intepretasi, Meskipun secara keseluruhan marker ini kurang spesifk, maka perlu korelasi klinis radiologis dan sitologi. Mioepitelial marker dilakukan pada cell block untuk menyingkirkan lesi proliferasi jinak maupun carcinoma, misalnya papiloma atau papillary carcinoma.

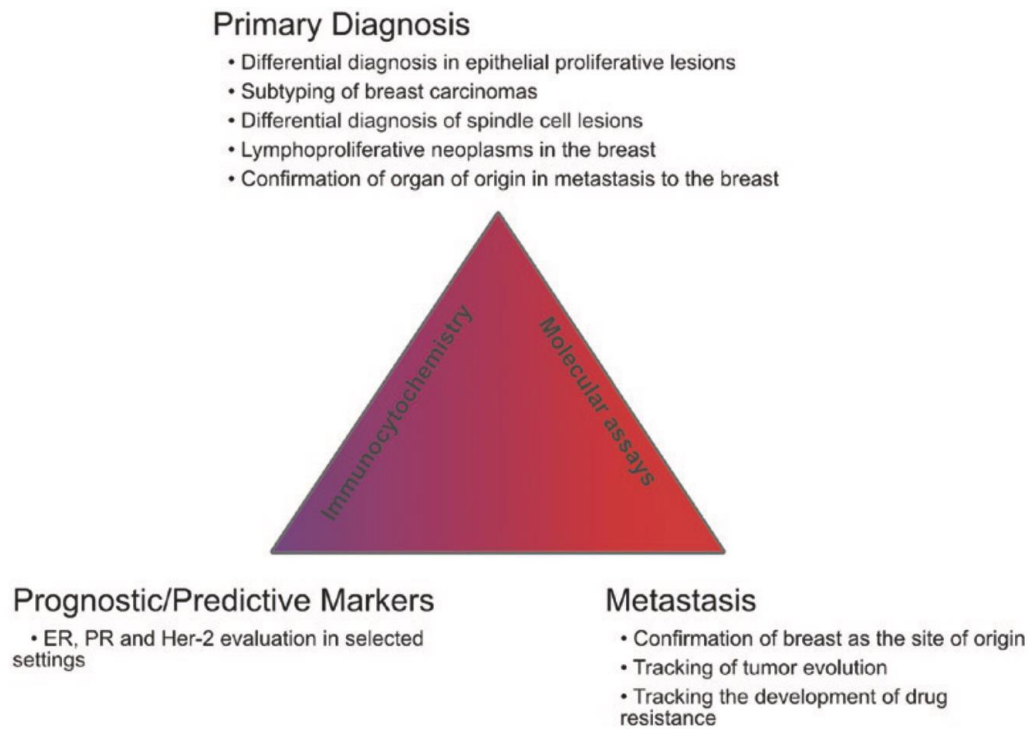
Tantangan aplikasi imunositokimia adsalah aspek teknis, dari jumlah sel yang sedikit dan penggunaan kontrol untuk material sitologis, serta tidak adanya standarisai konsentrasi reagen, perbedaan cara fiksasi dap processing jaringan. Specimen yang difiksai dengan pengeringan udara akan baik jika dilakukan IC dengan reagen yang terfiksai pada inti, namun kurang baik untuk ICC yang tekspreasi pada membran dan sitoplasma, karena kerusakan akibat artefactual crush. Blok sel yang difiksai dengan

PBS atay RPMI cocok untuk pemeriksaan hampir seluruh anti bodi. Sitospin diperlukan jika specimen mengandung banyak darah dan mukous. Penggunaan LBC lebih. Slide sitospin dengan pengeringan udara dapat disimpan bertahun-tahun dengan suhu -70 derajat celcius tanpa kehilangan imugenisitas. LBC lebih baik dibanding hapusan untuk pemeriksaan ICC. Cell blok lebih reproducible untuk pemeriksaan imunohistokimia.

Tabel. 1. Pemeriksaan Imunositokimia⁸

Assay type	Assay/antibody combination	Typical usage scenario	Recommendation summary
ICC	Myoepithelial cell markers (inc. P63, 34BE12, SMA, calponin)	Differential diagnosis of epithelial proliferative lesions	Used to highlight the presence of myoepithelial cells in benign proliferative lesions and papillary lesions; ideally perform a nuclear (P63) and at least one cytoplasmic marker (i.e., 34BE12).
ICC	E-cadherin P120	Lobular neoplasia/ invasive lobular carcinomas	Consider using at least E-cadherin when the diagnosis of a lobular carcinoma/lobular neoplasia is in the differential diagnosis
ICC	HMW- CK P63	Spindle cell lesions of the breast	Priority to these markers should be given when a metaplastic carcinoma is in the differential diagnosis
ICC	Bcl-2 CD34 B-catenin	Benign spindle cell lesions of the breast	
ICC	Gata-3 GCDFP-15 Mammaglobin	Confirmation of breast origin for metastatic lesions	Use in combination and not as a single marker; consider combining with CK7/CK20/TTF-1/ Napsin A and CDX2 in case of an axillary/head and neck metastasis that is particularly challenging
ICC	Pax-8 WT-1	Differential diagnosis with ovarian and breast primary carcinomas	Especially useful in cases of ER-positive metastatic lesions and suspected ovarian carcinomas
ICC	Prognostic/predictive markers (ER/PR/ HER2)	New metastatic lesions/ progression of disease/ therapeutic failure	Should be performed in FFPE cell blocks and with the protocol and evaluation compliant with the most recent ASCO/CAP guidelines for ER and HER2
Molecular	Prognostic/predictive markers (HER2 by ISH)	Evaluation of HER2 amplification status by ISH (FISH/CISH/SISH)	ASCO/CAP guidelines for ER and HER2 should be followed
Molecular	ETV6-NTRK3	Diagnosis of secretory carcinoma of the breast	Confirmation of the diagnosis of secretory carcinoma of the breast
Molecular	MYB-NFIB fusions/ MYBL1 rearrangements/MYB amplification	Diagnosis of adenoid cystic carcinoma of the breast	MYB-NFIB fusions are the most frequent with the other rearrangements and amplifications having been recently described

E.3. Aplikasi penggunaan ICC



Gambar 33. Aplikasi penggunaan ICC⁸

Gambar.30. Aplikasi penggunaan imunositokimia

E.3.1. Panduan pemeriksaan ER, PR,

1. Fiksasi formalin lebih direkomendasikan
2. Jika spesimen difiksai oleh etanol atau metanol maka kontrol harus difiksasi dengan fiksdengan bahan yang sama.
1. Penggunaan cell blocks LBP, sitospin dan sediaan yang difiksasi dengan pengeringan dapat digunakan untuk kontrol
2. Antigen retrieval harus digunakan
3. Kontrol positif dan negatif harus disertakan tiap running
4. Dianjurkan untuk melakukan predictive test untuk memonitor eror analisis
5. Tiap laboratorium harus ikut pengawasan mutu eksternal

E.3.2. ICC untuk HER2¹⁰

Pewarnaan HER2 dengan specimen sitologi tidak standar dan kurang reliabel karena berhubungan dengan variasi fiksasi dan processing jaringan. Masalah utama adalah fiksasi dengan pengeringan tidak dapat memepertahankan struktur sel. Penyimpanan - 20-74 derajat celcius selama 6 bulan tidak mengurangi imunoreaktivitas. FISH CIS HER2 menggunakan cell block membungai nilai kesesuaian 91-100%. Penggunaan

sitologi hapusan dapat mewarnai HER2 dalam lembaran sel yang tidak bertumpuk. Penggunaan specimen yang difiksasi alkohol harus dihindari untuk pemeriksaan FISH CISH karena menyebabkan autofluorescence.

E.3.3. ICC untuk Ki 67

Ki 67 merupakan biomarker kontroversial karena diekspresikan pada semua siklus sel, biasanya digunakan untuk marker prognostik dan prediktif. Sesuai dengan guideline Ki 67 dengan cut off 14% Banyak kontroversi mengenai penggunaan Ki 67 untuk imunositologi karena banyak prosedur teknik yang turut mempengaruhi reproduksibilitas. Tak terdapat nilai klinis dalam menilai Ki 67 pada area metastasis.

F. Manajemen klinis⁷

1. Insufisien : Selularitas sangat rendah, hapusan dan fiksasi kurang baik untuk diagnosis

Saran :

1. Review klinis dan radiologis untuk memutuskan ulang FNAB atau melakukan CNB
 2. Jika hapusan kurang optimal, maka lakukan FNAB dengan guiding
 3. Jika radiologis atipik maka perlu biopsi
 4. Jika FNAB ulangan tidak adekuat maka lakukan CNB dengan guiding
 5. Jika klinis dan radiologis kurang mendukung, lakukan follow up klinis 3-6 bulan, dengan FNAB ulangan
 6. Jika jaringan berupa massa kistik, dan tampak sisa jaringan kistik dengan massa padat, lakukan FNAB ulang pada area padat.
2. Jinak : Secara sitologi jinak dengan atau tanpa lesi spesifik misal : jaringan normal, mastitis, abses, kista, FCC, FCC dengan UDH, FAM, Intraductal papiloma, perubahan laktasi, sklerosing adenosis, Nekrosis lemak, limfonodi intramammaria.

Saran :

1. Jika triple diagnosis lesi jinak dan stabil, lakukan follow up 3-6 bulan, jika dalam perjalanannya ada perubahan klinis dan radiologis lakukan segera FNAB
2. Jika FNAB tidak menggambarkan klinis dan radiologis, atau tidak sesuai, lakukan CNB. Jika tidak tersedia, lakukan biopsi eksisi

3. Atipik

Sitologis sebagian besar jinak tapi ada gambaran yang jarang ditemukan pada lesi jinak, terlihat seperti malignant

Lesi yang dapat menyulitkan diagnosis FNAB diantaranya fibroadenoma, intraductal papiloma, FCC dengan UDH, UDH dan sklerosing adenosis, fibroepitheal sugestve Phyloides, Columnar cell change, mucocoele like lesion, Adenomyoepithelioma, proliferasi sel spindle.

Manajemen

1. FNAB atipik memerlukan korelasi klinis dan radiologis, lakukan ROSE jika tersedia, jika tidak tersedia lakukan ulangan pada waktu yang lain jika tidak terdapat sarana ROSE
 2. Apabila klinis radiologis mencurigakan, lakukan CNB
 3. Jika klinis dan radiologis jinak lakukan ulangan 3-6 bulan, beberapa center memilih CNB dibanding ulang FNAB
 4. Apabila ditemukan ADH, intraductal papiloma, complex sclerosing lesion, pada CNB maka perlu dilakukan eksisi massa untuk menyingkirkan keganasan
 5. Jika FNAB tidak tersedia dapat dilakukan biopsi pada lesi atipik yang secara klinis mencurigakan ganas. Biopsi eksisi diperlukan pada lesi yang kerasterfiksir, eritem.
 6. Pouch biopsi direkomendasikan untuk Paget's disease
 7. Jika FNAB atipik namun CNB atau eksisi tidak dilakukan, maka pasien harus difollow up 2-6 bulan, jika stabil follow up 12-24 bulan.
 8. MRI dengan kontras dapat membantu
4. Suspicious for malignancy
- Jika ditemukan struktur yang biasa ada pada lesi ganas, namun belum mampu menegaskan diagnosis ganas. Akibat malignancy tidak dapat menegaskan diagnosis ganas. Tipe keganasan perlu dituliskan jika memungkinkan.
- Lesi yang sering menyulitkan interpretasi
1. Lesi proliferasi payudara dengan selularitas tinggi., misal CCL, FEA, ADH dan intraductal papiloma dengan hiperplasia epitel
 2. LCIS dan ILC
 3. Nekrosis luas dengan atau tanpa kalsifikasi

4. Selularitas tinggi dengan fragmen jaringan dengan atau tanpa arsitektur cribriform, papiler, yang menunjukkan sebaran sel intak yang memungkinkan suatu DCIS
5. LG carcinoma invasif, tubular carcinoma
6. Membedakan limfoma HG dari carcinoma

Manajemen

1. Apabila didapatkan suspicious malignancy maka follow up harus dilakukan berdasarkan temuan klinis radiologis. FNAB guiding, CNB atau biopsi eksisi.
2. CNB lebih terpilih untuk mengkonfirmasi carcinoma invasif atau insitu
3. Apabila hasil CNB mengkonfirmasi keganasan, maka dilanjutkan dengan operasi radical mastectomy dengan atau tanpa neoajuvant
4. Apabila dengan FNAB dan CNB keganasan belum dapat ditegakkan dianjurkan mengambil specimen dari sediaan operasi
5. Biopsi menggunakan guiding magnetic resonance digunakan pada lesi yang tidak teraba, dan tidak terlihat dengan mamografi maupun USG.
6. Maligna

Menegaskan jika spesimen yang diperoleh adalah ganas dan jenis keganasan harus dituliskan dalam kesimpulan.

Manajemen

1. Korelasi dengan klinis, radiologis dan hasil FNAB (Triple test). Lanjutan pemeriksaan imunohistokimia dapat menggunakan cell block, sehingga terapi definitif operasi dan kemoterapi dapat dilakukan
2. Apabila hasil FNAB tidak sesuai dengan klinis dan radiologis maka perlu CNB atau eksisi.
3. Lakukan CNB, jika memungkinkan dapat memeriksa imunohistokimia ER, PR, HER2 dan Ki 67
4. Pemeriksaan USG KGB axilla perlu dilakukan, apabila KGB curiga terdapat metastasis, maka perlu dilakukan CNB
5. Diskusi multidisiplin

Tabel 2. Kriteria diagnosis dan manajemen pasien menurut Yokohama ⁸

Category	ROM, 95% CI, %	Manajemen	ROSE
Insufficient	10–28	Review klinik radiologis, apabila klinis tatau radiologis tidak jelas, atau mencurigakan, ulang FNAB, atau lakukan CNB; jika klinik dan imaging jinak atau risiko rendah, folow up klinis jangka pendek perlu dilakukan	pada ROSE, ulang FNAB hingga 3 kali, lakukan core biopsi.
Benign	1–3	Review klinik dan radiologis, apabila ketiga pemeriksaan ke arah jinak, tidak diperlukan biopsi lanjutan. Namun apabila klinis dan radiologis curiga ganas, ulang FNAB atau lakukan CNB	pada ROSE, jika pemeriksaan sitologi tidak sejalan dengan klinis dan radiologis, dapat dilakukan ulang FNAB hingga 3 kali atau lakukan CNB
Atypical	17–23	Review klinik dan radiologis, apabila ditemukan atipik, yang kemungkinan berhubungan dengan teknik, maka dapat diulang FNAB atau lakukan CNB	Pada ROSE, apabila atipia disebabkan masalah teknis, ulang FNAB, atau lakukan CNB
Suspicious	79–92	Review klinik maupun radiologis apabila indeks lesi, insisi dapat dilakukan atau lakukan CNB	pada ROSE atau lakukan CNB
Malignant	99–100	Review klinik dan radiologis, CNB sangat direkomendasikan	pada ROSE, dapat dilakukan

BAB III

Kesimpulan

Sediaan sitologi payudara dapat berasal dari hapusan sekret payudara, *fine needle biopsy* dan *core needle biopsy*.

Hasil sitologi payudara dapat memberikan hasil inadekuat, jinak, atipik, *suspicious for malignancy*, dan maligna. Banyak hal yang mempengaruhi hasil sitologi,

Manajemen pasien tergantung hasil sitologi. Jika hasil inadekuat maka perlu dilakukan ulangan FNAB dengan guiding atau CNB. Jika klinis curiga jinak maka perlu follow up klinis radiologis tiap 3 bulan sekali. Jika hasil Atipik perlu diulang FNAB dengan *guiding* atau CNB. Hasil yang *suspicious* juga memerlukan ulangan FNAB, CNB atau eksisi. Hasil malignant perlu menyertakan lesi spesifik jika mungkin, kemudian dapat dilanjutkan pemeriksaan penunjang untuk pemilihan terapi dan penentuan prognostik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sigmon DF, Fatima S. Fine Needle Aspiration. 2025.
2. Dhurandhar nina, Cramer harvey, Gallo Leza N, Kurtycz Daniel FI, Moroz Krzysztof, Neal Margaret H. Fine needle aspiration biopsy(FNAB) technique: Approval guidelines. Clinical and laboratory standard institute. 2003. p. 2–19.
3. Yu W, Gan Q, Gong Y. The Yokohama System for Reporting Breast Cytopathology. *Journal of Clinical and Translational Pathology*. 2023 Jun 20;000(000):000–000.
4. Lungren MP, Evans MRB, Field AS, Raymond WA, Schmitt F. Subtitle for Clinical Medicine Covers T3_HB Second Edition Clinical Medicine Covertemplate The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology.
5. Suci V, El Chamieh C, Soufan R, Mathieu MC, Balleyguier C, Delaloge S, et al. Real-World Diagnostic Accuracy of the On-Site Cytopathology Advance Report (OSCAR) Procedure Performed in a Multidisciplinary One-Stop Breast Clinic. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 13;15(20):4967.
6. Pai S. International Academy of Cytology standardized reporting of breast fine-needle aspiration cytology with cyto-histopathological correlation of breast carcinoma. *J Pathol Transl Med*. 2024 Sep 15;58(5):241–8.
7. Gomes Pinto D, Schmitt FC. Overcoming Pitfalls in Breast Fine-Needle Aspiration Cytology: A Practical Review. *Acta Cytol*. 2024;68(3):206–18.
8. Yu W, Gan Q, Gong Y. The Yokohama System for Reporting Breast Cytopathology. *Journal of Clinical and Translational Pathology*. 2023 Jun 20;000(000):000–000.
9. Mendoza P, Lacambra M, Tan PH, Tse GM. Fine Needle Aspiration Cytology of the Breast: The Nonmalignant Categories. *Patholog Res Int*. 2011 May 19;2011:1–8.
10. Beca F, Schmitt FC. Ancillary Tests in Breast Cytology: A Practical Guide. *Acta Cytol*. 2019;63(4):302–13.
11. Yu W, Gan Q, Gong Y. The Yokohama System for Reporting Breast Cytopathology. *Journal of Clinical and Translational Pathology*. 2023 Jun 20;000(000):000–000.