

TESIS

**TINGKAT KEPOSITIFAN PEMERIKSAAN SPUTUM SITOLOGI DIBANDINGKAN
BRONKOSKOPI/TTNA PADA PASIEN KANKER PARU DI RSUP WAHIDIN
SUDIROHUSODO**

***POSSITIVITY RATE OF SPUTUM CYTOLOGY COMPARED TO
BRONCHOSCOPY/TRANSTHORACIC NEEDLE ASPIRATION IN LUNG CANCER
PATIENTS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO GENERAL HOSPITAL***



Fared Rofiansyah Noor S

C185191001

Pembimbing

Dr. dr. Harun Iskandar, Sp. PD, K-P, Sp.P, (K)

Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)

PESERTA PPDS 1 PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO

MAKASSAR

2023

**TINGKAT KEPOSITIFAN PEMERIKSAAN SPUTUM SITOLOGI DIBANDINGKAN
BRONKOSKOPI/TTNA PADA PASIEN KANKER PARU DI RSUP WAHIDIN
SUDIROHUSODO**

POSSITIVITY RATE OF SPUTUM CYTOLOGY COMPARED TO BRONCHOSCOPY AND
TRANSTHORACIC NEEDLE ASPIRATION IN LUNG CANCER PATIENTS AT WAHIDIN
SUDIROHUSODO HOSPITAL, INDONESIA

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar

DOKTER SPESIALIS 1

Program studi

Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

dr. Fared Rofiansyah Noor

C185191001

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**TINGKAT KEPOSITIFAN PEMERIKSAAN SPUTUM SITOLOGI DIBANDINGKAN
BRONKOSKOPI/TTNA PADA PASIEN KANKER PARU DI RSUP WAHIDIN
SUDIROHUSODO**

Disusun dan diajukan oleh

FARED ROFIANSYAH NOOR S
Nomor Pokok : C185191001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 03 Agustus 2023 dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr.dr. Harun Iskandar, Sp.P(K),Sp.PD,K-P
NIP. 19750613 200812 1 002

Pembimbing Pendamping



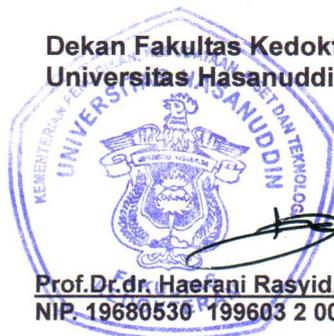
Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P,Sp.P(K)
NIP. 19650723 199703 1 003

**Ketua Program Studi Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi**



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2001

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



Prof.Dr.dr. Haefani Rasyid,M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK(K)
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Saya bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Fared Rofiansyah Noor
NIM : C185191001
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Departemen : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atau perbuatan tersebut.

Makassar, Mei 2023
Yang menyatakan,

Dr. Fared Rofiansyah Noor



KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan usulan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap I pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

1. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P (K), Sp.PD, K-P**, sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. **Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)**, sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada **dr. Arif Santoso, Sp.P(K), PhD, FAPSR, Dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P dan Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P(K)** sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemunya memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Perkenankan saya menyampaikan penghargaan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A** selaku Rektor UNHAS sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Pendidikan di Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc**, selaku Rektor UNHAS saat ini.
2. **Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed** selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK (K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS saat ini.
3. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK (K), PhD** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS saat ini.

4. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri Sp.PD, (K-P), Sp.P(K)**, sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS saat ini.
5. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), FISR** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS saat ini.
6. **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P (K)** sebagai Sekretaris Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
7. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar **Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K), FAPSR, dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp.P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), dr.Sitti Nurisyah, Sp.P(K), dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed, Sp.P dan dr. Sitti Munawwarah, Sp.P** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS.
8. Kepada istri saya **dr. Lita Paramitha Apriani** dan kedua anak saya, **Farah Alifa Noor Adzkiya, Farizah Noor Aqila** yang memberikan semangat dan dukungannya dan selalu menemani dalam suka maupun duka
9. Teman-teman seangkatan Pneumothorax 2019 **dr. Alfiah, dr. Dwi Anggita, dr. Siti Ayu Saputri, dr. Julinda Tri Jayanti, dr. Nur Zam Zam** yang selalu memberikan semangat selama Pendidikan termasuk selama proses penyelesaian tesis ini.
10. **Staf Administrasi dan Rekan-Rekan PPDS** Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
11. **Orang Tua dan Keluarga Besar di Kalimantan** yang telah memberikan dukungan moral dan material serta teman-teman yang banyak membantu dalam penyelesaian tesis ini.

12. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan dan atau melaksanakan penelitian hingga selesainya tesis ini, kami ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi tingginya.

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Penulis pun menyampaikan permohonan maaf yang tulus kepada semua pihak atas segala kekhilafan dan kesalahan yang diperbuat. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Aamin YRA.

Makassar, Mei 2023

Penulis

TINGKAT KEPOSITIFAN SPUTUM SITOLOGI DIBANDINGKAN DENGAN BRONKOSKOPI/TTNA PADA PASIEN KANKER PARU DI RSUD WAHIDIN SUDIROHUSODO

Fared Rofiansyah Noor, Harun Iskandar, Muhammad Ilyas, Arif Santoso, Erwin Arief,
Nurjannah Lihawa, Bulkis Natsir

ABSTRAK

Sputum sitologi adalah satu-satunya metode non-invasif yang dapat mendeteksi keganasan paru secara dini. Prinsipnya adalah temuan sel-sel yang terlepas dari lesi, baik secara spontan maupun buatan. **Tujuan:** untuk mengevaluasi positivity rate sitologi dahak dibandingkan dengan bronkoskopi atau aspirasi jarum transthoracic (TTNA) pada pasien kanker paru. **Metode:** Studi cross-sectional prospektif menggunakan data rekam medis menggunakan SIRS dari tahun 2022 hingga selesai atau mencapai jumlah sampel yang diinginkan di Rumah Sakit Umum Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Pasien yang didiagnosis dengan kanker paru-paru, melakukan sitologi dahak, dan bronkoskopi / TTNA disertakan. Para pasien telah setuju untuk dimasukkan dalam penelitian dan penelitian telah lulus izin etik dari Komite Penelitian Etika Universitas Kedokteran Hasanuddin. **Hasil:** 111 pasien dengan kanker paru-paru, dimana 46 pasien (41,4%) adalah adenokarsinoma dan 65 pasien lainnya (58,6%) adalah karsinoma sel skuamosa. Pasien dengan sitologi dahak positif adalah 5 pasien (4,5%), dengan ukuran tumor ≥ 3 cm adalah 107 pasien (86%), dan dengan riwayat hemoptisis adalah 59 pasien (53,2%). Hubungan antara sitologi dahak dan histopatologi, ukuran tumor, dan riwayat hemoptisis tidak signifikan (masing-masing p value $>0,05$). Namun, terdapat hubungan antara sitologi dahak dan lokasi tumor dengan hubungan yang signifikan antara keduanya (p value = 0,002). **Kesimpulan:** Sitologi dahak tidak dianjurkan untuk mendiagnosis kanker paru-paru karena positivity rate yang rendah, tetapi tingkat prediksinya tinggi yang kemungkinan besar adalah karsinoma sel skuamosa sentral.

Kata kunci: sitologi dahak, bronkoskopi, aspirasi jarum transthoracic, kanker paru

**POSSITIVITY RATE OF SPUTUM CYTOLOGY COMPARED TO
BRONCHOSCOPY/TRANSTHORACIC NEEDLE ASPIRATION IN LUNG
CANCER PATIENTS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO GENERAL HOSPITAL**

Fared Rofiansyah Noor, Harun Iskandar, Muhammad Ilyas, Arif Santoso, Erwin Arief,
Nurjannah Lihawa, Bulkis Natsir

ABSTRACT

Introduction: Sputum cytology is the only non-invasive method which can detect early lung malignancies. The principle of it is a finding of a cells shed from the lesion, either spontaneously or artificially. **Aim:** to evaluate the positivity rate of sputum cytology compared to bronchoscopy or transthoracic needle aspiration (TTNA) in lung cancer patient. **Methods:** A prospective cross-sectional study used a medical record data using SIRS from 2022 until completed or reached the desired number of samples at Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar. Patients diagnosed with lung cancers, done a sputum cytology, and bronchoscopy/ TTNA were included. The patients had consented to be included in the study and the study had passed the ethical clearance from Hasanuddin Medical University Ethical Research Committee. **Results:** A 111 patients with lung cancer, which 46 patients (41,4%) was adenocarcinoma and the other 65 patients (58,6%) was squamous cell carcinoma. Patients with a positive sputum cytology were 5 patients (4,5%), with tumor sizes ≥ 3 cm were 107 patients (86%), and with a hemoptysis history was 59 patients (53,2%). The relationship between sputum cytology and histopathology, tumor size, and hemoptysis history were not significant (each p value >0.05). However, there were a relationship between sputum cytology and tumor location with a significant relationship between the two (p value = 0.002). **Conclusion:** Sputum cytology is not recommended for diagnosing lung cancer due to low positivity rate, but the prediction rate is high which most likely is central squamous cell carcinoma.

Keywords: *sputum cytology, bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, lung cancer*

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kanker Paru	5
2.1.1 Faktor Resiko	6
2.1.2 Klasifikasi Kanker Paru	7
2.1.3 Gambaran Sputum Sitologi	8
2.1.4 Diagnosis Kanker Paru	16
2.1.5 Pemeriksaan Sputum Sitologi	18
2.1.6 Produksi Sputum	19
BAB 3 METODE PENELITIAN	24
3.1 Metode Penelitian	24
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	24
3.3. Penentuan Sumber Data	24
3.4 Variabel Penelitian	25
3.5 Definisi Operasional	26
3.6 Besar Sampel	27

3.6.1 Perhitungan Besar Sampel	27
3.6.2 Kriteria Sampel Sputum	28
3.7 Prosedur Penelitian.....	28
3.7.1 Persiapan.....	28
3.7.2 Perekrutan Subjek.....	28
3.7.3 Pengumpulan Data	29
3.8 Analisis Data	29
BAB 4 KERANGKA TEORI.....	30
4.1 Kerangka Teori	30
4.2 Kerangka Konsep.....	31
4.3 Alur Penelitian	32
BAB 5 HASIL PENELITIAN	33
5.1 Hasil Penelitian	33
5.2 Pembahasan	35
BAB 6 PENUTUP	41
6.1 Ringkasan	41
6.2 Kesimpulan	41
6.3 Saran	41
6.4 Daftar Pustaka	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Histologi Kanker Paru	7
Gambar 2 dan 3 Karsinoma <i>small cell</i> pada sputum	8
Gambar 4. Adenokarsinoma	10
Gambar 5. Adenokarsinoma bronkioalveolar	11
Gambar 6. Pewarnaan PAP sputum pada adenokarsinoma	11
Gambar 7, 8, 9 dan 10 Karsinoma sel skuamosa keratinisasi	13
Gambar 11. Pewarnaan PAP sputum pada kanker sel skuamosa.....	15
Gambar 12. Karsinoma <i>large cell</i> dari sediaan sputum	16

DAFTAR TABEL

Tabel 1	33
Tabel 2	34
Tabel 3	34
Tabel 4	34
Tabel 5	35

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penemuan dini kanker paru berdasarkan keluhan saja jarang terjadi. Keluhan yang ringan biasanya terjadi pada mereka yang telah memasuki stadium II sampai stadium IV. Kasus kanker paru di Indonesia terdiagnosis ketika penyakit telah berada pada stadium lanjut. Penemuan kanker paru stadium dini akan sangat membantu penderita. Penemuan diagnosis dalam waktu yang lebih cepat memungkinkan penderita memperoleh kualitas hidup yang lebih baik dalam perjalanan penyakitnya meskipun tidak dapat menyembuhkannya. Dengan peningkatan kesadaran masyarakat tentang penyakit ini, disertai dengan peningkatan pengetahuan dokter dan peralatan diagnostik maka pendeteksian dini seharusnya dapat dilakukan. Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk deteksi dini ini selain pemeriksaan klinis adalah pemeriksaan foto toraks dan pemeriksaan sputum sitologi. Prinsip pemeriksaan sputum sitologi ialah untuk melihat gambaran sel-sel yang terlepas dari suatu lesi, baik secara spontan maupun buatan. Sputum dapat diperoleh secara langsung dibatukkan atau dirangsang dengan inhalasi. ^{1,2}

Pemeriksaan sputum sitologi merupakan satu-satunya metode non invasif yang dapat mendeteksi keganasan paru dini yaitu lesi premaligna atau karsinoma. Sampel sputum dapat diperoleh dengan cara diinduksi maupun dengan cara dikumpulkan. Pengumpulan sputum selama tiga hari (three days pooled sputum) dapat meningkatkan kemungkinan deteksi kanker paru. Fiksasi cara Saccomano

(50% alkohol dan 2% polietilen glikol) merupakan cara yang direkomendasikan dalam pengumpulan dan fiksasi sampel. Keuntungan metoda Saccomano adalah sputum yang dikumpulkan dapat digunakan sebagai bahan pemeriksaan penderita rawat jalan dan prosesnya sederhana memungkinkan bahan yang diperoleh tetap segar. Pemeriksaan sputum sitologi dapat memberikan nilai sensitivitas sekitar 5 – 23%. Penelitian oleh Tintin dkk mendapatkan sensitivitas pemeriksaan sputum dengan inhalasi NaCl 3% sebesar 4,3% dan metoda Saccomano mendapatkan hasil sensitiviti sebesar 18,3%.^{2,3,4}

Sputum (dahak) adalah bahan yang dikeluarkan dari paru dan trakea melalui mulut biasanya juga disebut dengan epectoratorian. Sputum yang dikeluarkan oleh seorang pasien hendaknya dapat dievaluasi sumber, warna, volume dan konsistennya karena kondisi sputum biasanya memperlihatkan secara spesifik proses kejadian patologik pada pembentukan sputum itu sendiri. Pemeriksaan sputum diperlukan jika diduga terdapat penyakit paru. Membran mukosa saluran pernafasan berespons terhadap inflamasi dengan meningkatkan keluaran sekresi yang sering mengandung mikroorganisme penyebab penyakit.^{2,4}

Sampai saat ini pemeriksaan sputum sitologi masih dapat diandalkan sebagai salah satu metode yang dipakai untuk skrining kejadian kanker paru selain dari gejala klinis dan penggunaan low dose ct scan thorax. Pada beberapa literatur menyebutkan pasien dengan gejala batuk darah (hemoptisis) angka kepositifan sputum sitologi meningkat. Pada tumor dengan ukuran tumor besar dan letak sentral disebutkan angka kepositifan pun meningkat meski tidak terlalu signifikan. Dan dari jenis tumor paru, jenis karsinoma sel squamous memiliki angka kepositifan sputum sitologi dibandingkan jenis sel yang lain.^{2,3,5,6}

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu berapa tingkat kepositifan sputum sitologi terhadap TTNA/Bronkokskopi pada pasien kanker paru?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk menilai tingkat kepositifan dari pemeriksaan sputum sitologi dibandingkan dengan pemeriksaan bronkoskopi/TTNA pada pasien yang terdiagnosis kanker paru

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Untuk membandingkan tingkat kepositifan pemeriksaan sputum sitologi dengan gejala hemoptisis pada pasien yang terdiagnosis kanker paru

1.3.2.2 Untuk membandingkan tingkat kepositifan pemeriksaan sputum sitologi dilihat dengan ukuran pada pasien yang terdiagnosis kanker paru

1.3.2.3 Untuk membandingkan tingkat kepositifan pemeriksaan sputum sitologi dengan hasil pemeriksaan histopatologi dari bronkoskopi/TTNA pada pasien yang terdiagnosis kanker paru

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Sebagai bahan acuan bagi klinisi di daerah dalam melakukan pemeriksaan awal pada kasus yang terduga kanker paru.

1.4.2. Sebagai bahan pertimbangan untuk dapat mengembangkan pemeriksaan sputum sitologi sebagai skrining awal pada kasus terduga tumor paru di daerah yang belum memiliki fasilitas yang memadai.

1.4.3. Sebagai bahan untuk dilakukan penelitian selanjutnya pada kasus penyakit paru lainnya.

1.4.4. Sebagai bahan pertimbangan untuk pasien-pasien yang terduga kanker paru agar cepat dilakukan tindakan yang optimal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 KANKER PARU

Kanker paru merupakan penyebab tersering kematian akibat keganasan. Data tahun 2020 menunjukkan bahwa kanker paru merupakan penyakit keganasan paling mematikan di dunia dengan insiden terbanyak di Asia Tenggara. Di Indonesia, kanker paru merupakan kanker terbanyak dengan angka mortalitas tertinggi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Angka kematian akibat kanker paru lebih tinggi 3 kali lipat dibandingkan kanker prostat pada laki-laki, dan lebih tinggi 2 kali lipat dibandingkan kanker payudara pada wanita. Pada wanita kanker paru menempati urutan ketiga setelah kanker payudara dan kanker serviks^{1,3,9}

Angka insidensi dan mortalitas kanker paru sangat berhubungan dengan merokok. Insidensi serta mortalitas kanker paru meningkat seiring dengan angka orang yang merokok. Angka kejadian dan kematian karena kanker paru mengalami penurunan seiring dengan semakin meluasnya program pengendalian rokok. Kanker paru jarang terjadi pada usia kurang dari 40 tahun. Angka insidensinya semakin meningkat seiring dengan penambahan usia hingga usia 80 tahun. Namun saat ini seiring perubahan pola gaya hidup dan banyaknya polusi udara angka kejadian kanker paru semakin bergeser ke usia yang lebih muda.^{1,5}

Kanker paru berhubungan dengan prognosis yang buruk karena sebagian besar terdeteksi pada derajat berat. Namun, deteksi dan pemberian terapi yang awal berhubungan dengan perbaikan prognosis dimana 80% pasien yang didiagnosis kanker paru *stage* I dapat bertahan hidup. Skrining kanker paru telah dilakukan

dengan berbagai cara selain melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang teliti serta faktor risiko untuk kejadian kanker paru termasuk dengan pemeriksaan sputum sitologi dan pencitraan. Namun sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan masih bervariasi.⁶

2.1.1 Faktor Risiko

Sebagian besar kasus kanker paru berhubungan dengan merokok. Angka insidensi serta mortalitas berkaitan dengan pola merokok. Perokok memiliki peningkatan risiko terjadinya kanker paru sebesar 10 kali lipat dibandingkan orang yang tidak merokok. Tidak hanya perokok aktif, perokok pasif juga berisiko menderita kanker paru karena paparan sekunder terhadap asap rokok. Namun risiko kanker paru karena merokok bersifat reversibel. Risiko ini dapat diturunkan dengan berhenti merokok. Lama berhenti merokok juga diketahui berperan dalam menurunkan komplikasi. Semakin lama pasien berhenti merokok, semakin baik luaran dan semakin sedikit komplikasi kanker paru.^{1,4,10}

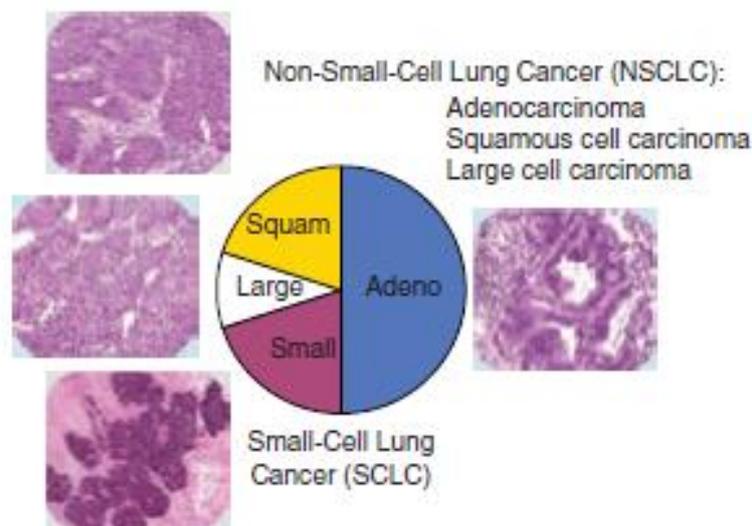
Paparan sel epitel paru terhadap asap rokok menyebabkan perubahan atipikal dari sel epitel saluran pernapasan. Derajat perubahan ini bergantung pada lama dan intensitas paparan. Aktivitas proliferasi sel epitel paru yang dapat dilihat dari pemeriksaan sitologi diduga dapat membantu deteksi tanda awal kanker paru. Merokok juga dilaporkan dapat merangsang terjadinya berbagai mutasi pada jaringan paru. Selain merokok, beberapa faktor risiko juga telah diidentifikasi berhubungan dengan kejadian kanker paru. Beberapa faktor tersebut antara lain:

- Paparan terhadap asbestos
- Paparan terhadap arsenik

- Rendahnya asupan buah-buahan dan sayur pada orang dewasa
- Paparan terhadap radiasi ionisasi
- Riwayat penyakit paru seperti bronkitis kronis, emfisema, dan tuberkulosis.^{1,4}

2.1.2 Klasifikasi Kanker Paru

Kanker paru didefinisikan sebagai tumor yang berasal dari epitel saluran respirasi (bronkus dengan percabangannya, bronkiolus, dan alveoli). Pada beberapa literatur kanker paru berasal dari sel epitel endobronkial yang mengalami perubahan kearah metaplasia akibat berbagai proses yang terjadi secara akumulatif. Sistem klasifikasi *World Health Organization* (WHO) membagi kanker epitel paru menjadi 4 tipe besar: kanker paru *small cell lung carcinoma* (SCLC), adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma *large cell*. Ketiga tipe terakhir disebut juga sebagai kanker paru jenis *non-small cell lung carcinoma* (NSCLC).^{1,4,11}

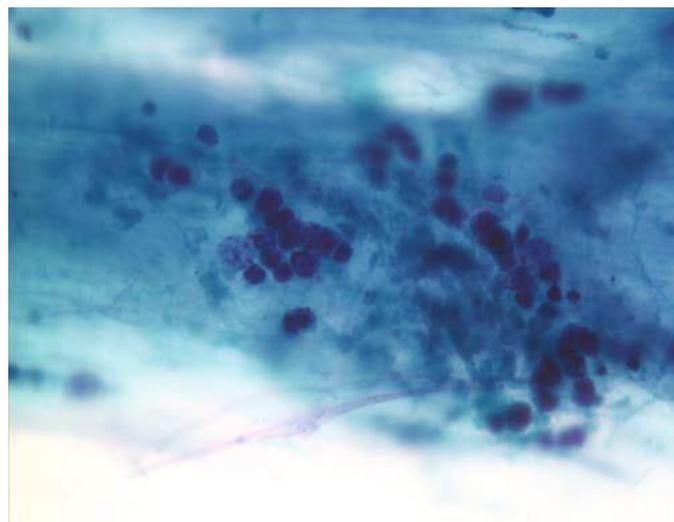


Gambar 1. Histologi kanker paru

Dikutip dari (1)

2.1.3 Gambaran sputum sitologi

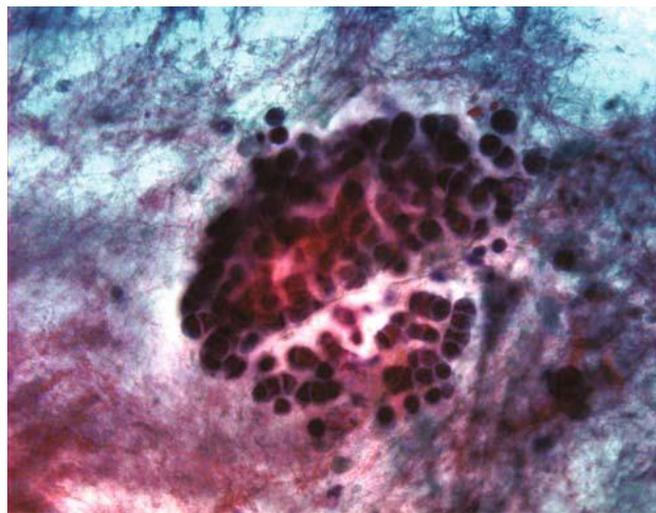
Karsinoma *small cell* terdiri dari sel kecil dengan sitoplasma yang sedikit, batas sel yang tidak tegas, kromatin inti bergranula tipis, tanpa nukleolus, dan angka mitosis tinggi. Angka mitosis yang tinggi ini berhubungan dengan sifat kanker jenis ini memiliki prognosis yang sangat jelek dibandingkan dengan kanker paru jenis lain. Diagnosis biasanya ditegakkan lewat pemeriksaan mikroskop dari sampel FNA trakea atau transbronkial ataupun sampel histologi. Spesimen sputum dapat membantu diagnosis namun sensitivitasnya lebih rendah bila dibandingkan karsinoma sel skuamosa. Pada beberapa literatur menyebutkan pemeriksaan sputum sitologi pada jenis *small cell* kurang lebih sama sensitivitasnya dengan jenis sel skuamosa. Pada sampel sputum, karsinoma *small cell* tampak sebagai sel tunggal, berkelompok kecil, dan dalam formasi linear dengan serat mukus. Seringkali memiliki latar nekrotik.¹²



Gambar 2. Karsinoma *small cell* pada sputum

Catatan: Sel neoplasma menunjukkan gambaran nukleus hiperkromatik berbentuk bulat atau ireguler yang membentuk kolom dengan inti menyatu dengan latar nekrotik.

Dikutip dari (12)



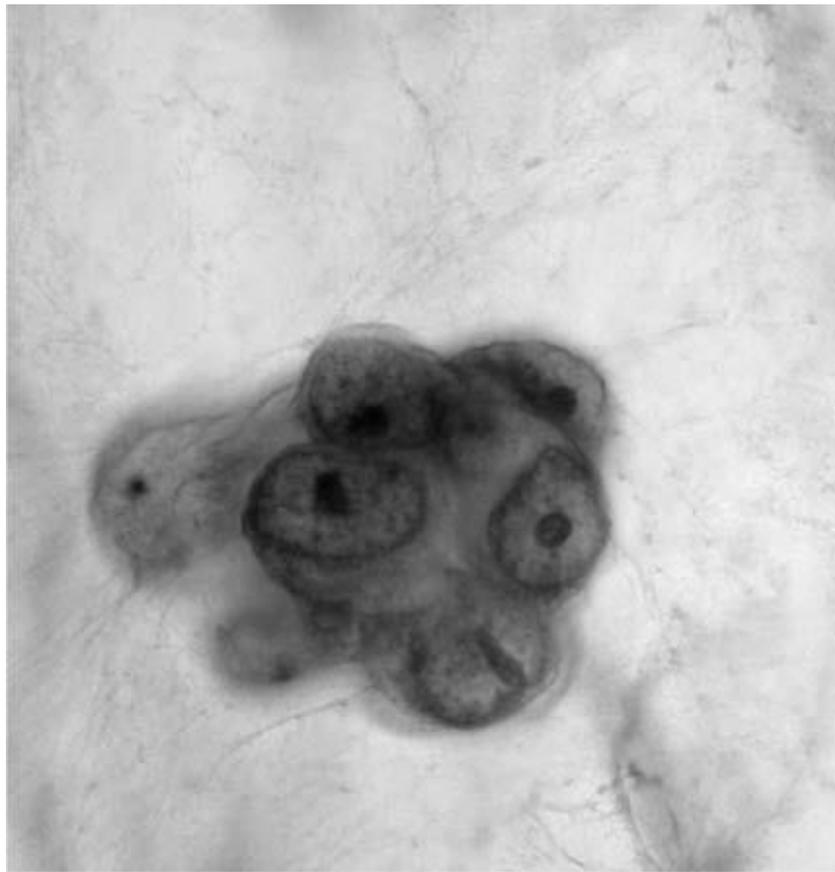
Gambar 3. Karsinoma *small cell* pada sputum

Catatan: Fragmen jaringan lebih besar, kolom, dan sel tunggal pada neoplasma dengan latar nekrotik.

Dikutip dari (12)

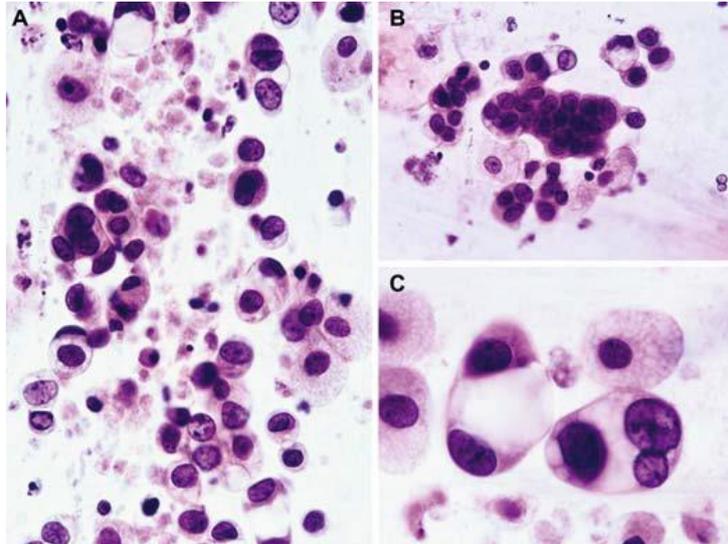
Adenokarsinoma memiliki diferensiasi glandular atau produksi musin. Karena letaknya di perifer, adenokarsinoma seringkali asimtomatik pada stadium awal serta sulit terlihat dalam sputum. Sel adenokarsinoma dapat terlihat di sputum terutama pada tumor yang besar, lesi luas, atau ada keterlibatan alveolar yang difus (seperti pada karsinoma bronkoalveolar). Karsinoma bronkoalveolar seringkali tampak sebagai sel tunggal dan fragmen jaringan kecil pada pemeriksaan sputum. Gambaran

khas adenokarsinoma adalah kluster sel yang uniformis yang kohesif, sitoplasma bervakuola tipis, batas sitoplasma tidak jelas dan vesikuler, serta nukleus bulat dengan nukleolus tampak jelas. Vakuola sitoplasma tampak besar disertai dengan inti bulat dan uniformis dengan pola kromatin dan nukleolus tampak jelas. Hasil positif palsu adenokarsinoma paru dapat berhubungan dengan infeksi paru, kerusakan alveolus yang difus, dan infark paru.^{1,12,13}



Gambar 4. Adenokarsinoma

Dikutip dari (13)

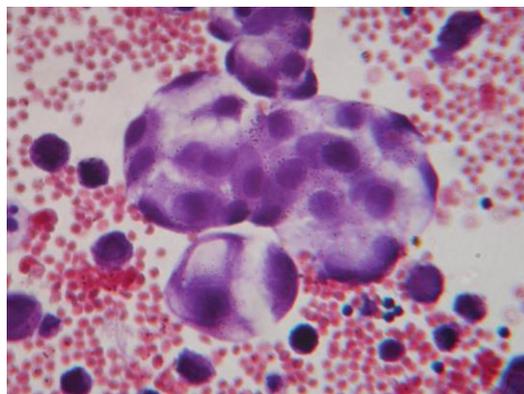


Gambar 5. Adenokarsinoma bronkioalveolar, tipe musinosa, dalam sputum

Catatan: (A) Sel tunggal dan fragmen jaringan kecil yang jarang. Pada beberapa sel tampak inti hiperkromatik yang membesar dan vakuola intrasitoplasma yang besar.

(B) Beberapa fragmen jaringan terdiri dari sel yang relatif kecil dengan sitoplasma yang sedikit, beberapa mengandung vakuola kecil. (C) Kelompok sel tumor dengan morfologi beragam.

Dikutip dari.(12)

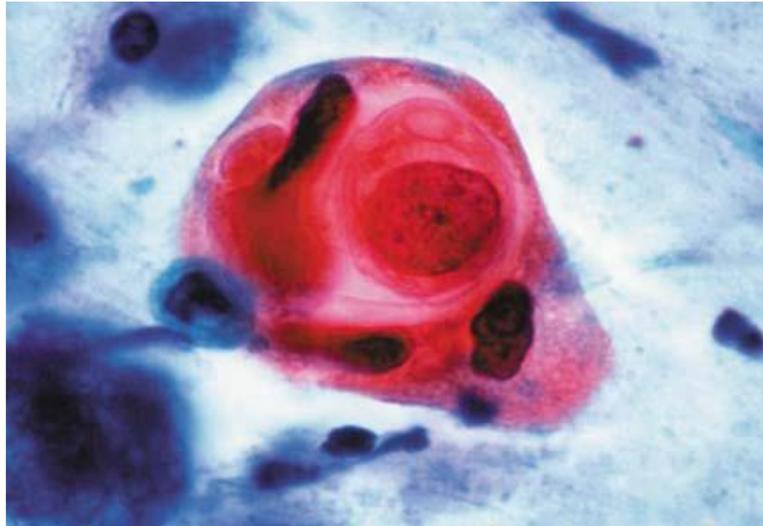


Gambar 6. Pewarnaan PAP sputum pada adenokarsinoma

Dikutip dari (14)

Karsinoma sel skuamosa (karsinoma epidermoid) paru merupakan tumor epitel ganas dengan gambaran khas epitel skuamosa: keratinisasi, jembatan interseluler, atau keduanya. Karsinoma sel skuamosa paru memiliki gambaran morfologis yang identik dengan karsinoma sel skuamosa ekstraparu serta tidak dapat dibedakan hanya dari pemeriksaan imunohistokimia. Sebagian besar tumor sel skuamosa menunjukkan sel tumor berkeratin dengan nukleus hiperkromatik dengan batas ireguler. Keratinisasi paling baik dilihat dengan pewarnaan Papinicolau dengan gambaran padat, seperti kaca, dan berwarna oranye tua namun terkadang dapat memberikan warna merah tua atau kuning muda tergantung dari jumlah keratin yang ikut pada pemeriksaan.^{1,13}

Bentuk lain adalah keratinisasi perifer sitoplasma dengan bagian tengah tanpa keratinisasi (endo-ektositoplasma) dan spiral Herxheimer (Gambar 9). Sel tumor biasanya tunggal dan seringkali terlihat dengan latar nekrotik. Dapat terlihat fragmen jaringan kecil termasuk formasi mutiara (Gambar 7). Displasia (metaplasia atipikal) diklasifikasikan sebagai sedikit (SAM), moderat (MAM), dan banyak (GAM). Derajat atipia ditentukan dari perubahan inti (ukuran, bentuk, batas ireguler, hiperkromasia) dan rasio inti sitoplasma (Gambar 10). Penelitian Fan dkk menemukan bahwa atipia sputum derajat sedang atau berat berhubungan dengan peningkatan risiko kanker paru.^{10,12}



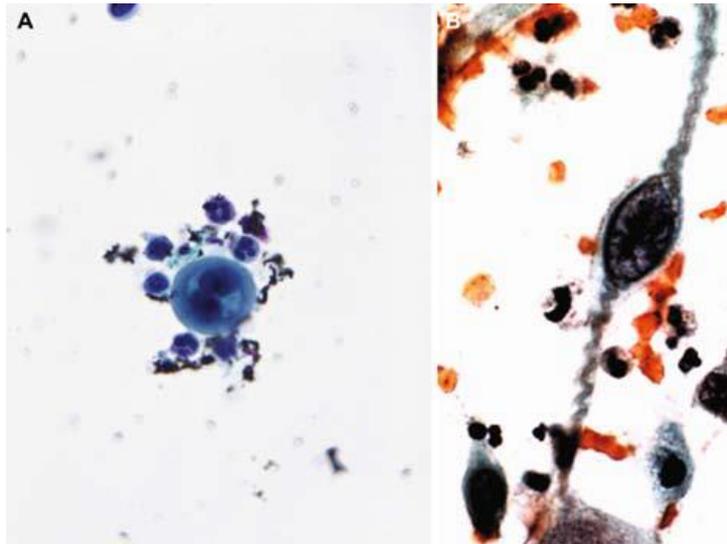
Gambar 7. Karsinoma sel skuamosa keratinisasi

Dikutip dari (12)



Gambar 8. Karsinoma sel skuamosa keratinisasi pada sputum

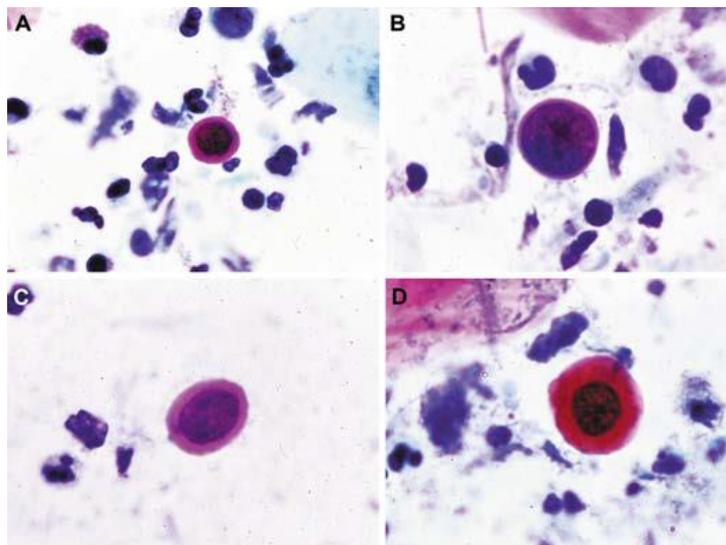
Dikutip dari (13)



Gambar 9. Karsinoma sel skuamosa dari sputum

Catatan: (A) Endo-ektositoplasma. (B) Spiral Herxheimer

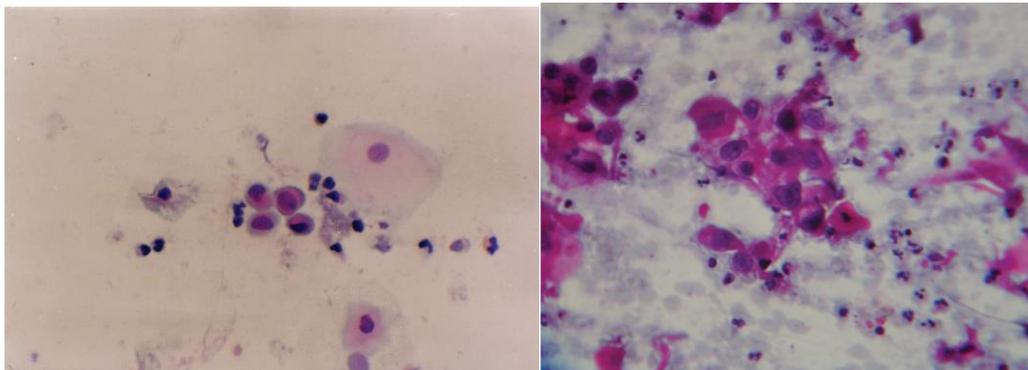
Dikutip dari (12)



Gambar 10. Karsinoma sel skuamosa pada sputum

Catatan: Pada (A-C) tampak sel bulat kecil dengan keratinisasi sitoplasma yang sangat sedikit. Sel di (D) menunjukkan inti yang besar dan hiperkromatik namun memiliki sitoplasma yang lebih besar dan masuk ke dalam kategori GAM.

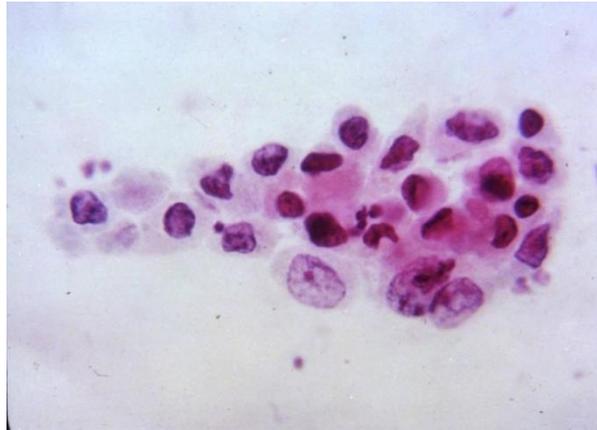
Dikutip dari (12)



Gambar 11. Pewarnaan PAP sputum pada kanker sel skuamosa disertai atypia

Dikutip dari (14)

Karsinoma *large cell* meliputi sekitar 10% karsinoma paru. Tumor ini memiliki gambaran sitologi dan arsitektur yang berbeda dengan karsinoma *small cell* dan tanpa diferensiasi glandula atau skuamosa (Gambar 12). Gambaran sitologi pada karsinoma *large cell* tidak khas. Oleh karena itu, diagnosa karsinoma *large cell* ditegakkan dengan cara mengeksklusi kemungkinan lainnya. Sebagian besar karsinoma ini dialami oleh pria perokok dan berlokasi di perifer. Dikarenakan lokasinya pada perifer maka kebanyakan diagnosis jenis ini didapatkan dari biopsi pada lokasi tersebut.^{1,12}



Gambar 12. Karsinoma *large cell* dari sediaan sputum

Dikutip dari (12)

2.1.4 Diagnosis Kanker Paru

Diagnosis kanker paru paling baik ditegakkan dengan cara pemeriksaan sampel jaringan. Pengambilan sampel jaringan tumor bisa didapatkan lewat teknik yang tidak terlalu invasif, seperti biopsi bronkus atau transbronkus pada saat bronkoskopi serabut optik, aspirasi *fine needle* (FNA) atau biopsi perkutaneus dengan menggunakan panduan pencitraan atau biopsi dipandu ultrasound endobronkial (EBUS). Kemampuan diagnostik dari setiap biopsi bergantung pada beberapa faktor, termasuk lokasi tumor, ukuran tumor, tipe tumor, dan aspek teknis dari prosedur diagnostik diantaranya pengalaman bronkoskopis dan patologis.^{1,7}

Tipe spesimen sitologi paru:

1. Aspirasi *fine needle* (FNA) termasuk FNA transbronkial atau endobronkial dan/atau trakea, yang didapat lewat bronkoskopi fleksibel dengan panduan *ultrasound*.

Jarum dimasukkan lewat bronkoskopi ke dalam lesi dan sampel diaspirasi dengan panduan pencitraan. FNA transtorakal (perkutaneus) dilakukan dengan panduan *ultrasound* bila lesi terletak subpleural, dan dengan panduan *computed tomography* bila lesi terletak di dalam parenkim. Sampel yang diaspirasi diproses pewarnaan langsung dengan atau tanpa persiapan sel blok (CB) atau persiapan sitologi berbasis cairan (LBC).⁷

2. *Brushing* bronkus.

Didapatkan dari lesi perifer dengan menggunakan *brush* dalam visualisasi langsung lewat bronkoskopi. *Washing* bronkus dikumpulkan dengan mempergunakan cairan salin, biasanya dilakukan setelah *brushing*.⁷

3. Lavase bronkoalveolar.

Sebanyak 100 – 300 mL cairan salin dimasukkan ke dalam rongga alveola dan diaspirasi minimal 30% total volume dalam *aliquot* kecil dengan tujuan untuk mengambil sampel bronkiolus dan rongga alveola.⁷

4. Sputum.

Merupakan pemeriksaan tertua dalam analisis karsinoma paru. Pemeriksaan ini murah dan non invasif sehingga masih sering dipergunakan. Pemeriksaan sputum dapat dilakukan segar atau difiksasi dengan alkohol dan *carbowax*. Pewarnaan dibuat dari sel sentrifugasi. Tumor yang terletak pada atau dekat saluran pernafasan memiliki kemungkinan untuk melepaskan sel kanker ke dalam saluran nafas yang mungkin dapat terdeteksi pada sampel sputum.^{7,9,15}

5. Cairan dari rongga tubuh dan efusi.

Cairan didapat dari torakosentesis sebagai prosedur yang kurang invasif dan dapat dilakukan pengumpulan secara rutin, bila diperlukan, untuk penelitian diagnosis dan/atau prognostik dan penanda biologis.⁷

Sampel yang paling baik pada tumor yang terletak di proksimal dan sentral adalah sputum dan FNA. Sputum sitologi merupakan pemeriksaan yang tidak invasif dengan sensitivitas yang rendah namun spesifisitas yang baik. Aspirasi jarum transbronkial konvensional merupakan pemeriksaan sitologi lesi massa torakal, namun keterbatasannya adalah prosedur ini tanpa panduan. Lesi yang terletak di sentral seperti karsinoma sel skuamosa, karsinoma *small cell*, dan lesi endobronkial lebih mudah didiagnosis lewat pemeriksaan bronkoskopi. Lesi yang terletak di perifer seperti adenokarsinoma dan karsinoma *large cell* lebih mudah didiagnosis lewat biopsi transtorakal.^{1,6,7}

Akurasi untuk diagnostik SCLC dan NSCLC cukup baik, namun akurasi NSCLC lebih rendah. Pada tahun 2000-an, beberapa uji klinis meneliti peran dari *low-dose computed tomography* (LDCT). Pada beberapa literatur menyebutkan melalui pemeriksaan ini dapat ditemukan lokasi tumor dibawah 1 cm dengan kontras dan dapat dilakukan sebagai modalitas skrining awal pada kasus terduga kanker paru. Pemeriksaan dengan LDCT memiliki kesulitan diantaranya harga yang mahal dan angka positif palsu yang tinggi. Selain itu, pemeriksaan LDCT juga dapat melewatkan tumor sel skuamosa awal yang terletak di sentral saluran pernafasan.⁶

2.1.5 PEMERIKSAAN SPUTUM SITOLOGI

Pemeriksaan sputum sitologi adalah pemeriksaan dengan mempergunakan mikroskop yang dilakukan pada sampel sputum (mukus) dengan tujuan untuk mencari sel abnormal atau sel keganasan. Karena pemeriksaan ini adalah pemeriksaan non invasif, pengambilan sampel dapat dilakukan dalam jumlah yang banyak. Selain itu,

sampel sputum juga dapat mempertahankan gambaran saluran napas bawah. Pemeriksaan sputum sitologi merupakan pemeriksaan sitologi yang paling dahulu ditemukan dan mendasar. Pemeriksaan ini mendeteksi sel keganasan yang dilepaskan ke dalam sputum. Pemeriksaan sputum sitologi seringkali bermanfaat dalam mendeteksi kanker paru.^{8,16,18}

2.1.6 Produksi Sputum

Sputum merupakan cairan yang disekresi oleh sel di traktus respirasi bawah seperti bronki dan trakea. Sputum mengandung berbagai sel dan kandungan molekular seperti lipid larut air dan protein. Sebagian besar perokok menghasilkan sputum yang lebih banyak dibandingkan pasien yang tidak merokok. Sebagian besar sel yang ditemukan pada sputum tersebut adalah sel yang terdeskuamasi dari bronkus. Pada paru orang sehat, lapisan epitel dilapisi oleh lapisan mukosa tipis dengan < 100 mL mukus diproduksi setiap harinya. Untuk menghindari terjadinya kolaps pada alveolus, lapisan ini mengandung surfaktan kaya akan lemak.^{6,8,19}

Sputum adalah sekret abnormal yang berasal atau diekspektorasikan dari sistem bronkopulmoner. Sputum bukanlah air liur saliva dan bukan pula berasal dari nasofaring. Sputum yang dibatukkan oleh seorang pasien mengindikasikan adanya suatu proses patologis pada sistem bronkopulmoner yang sedang berlangsung. Sputum terdiri dari material seluler, non seluler, dan non pulmoner tergantung dari proses patologis yang mendasarinya. Komponen seluler terdiri dari sel-sel inflamasi atau sel darah merah dari saluran nafas, sel-sel bronkial dan alveolar yang dieksfoliasikan, atau sel-sel keganasan dari tumor paru. Sel-sel non pulmoner seperti sel-sel skuamous orofaring atau sisa-sisa makanan yang dapat menjadi bagian dari

sputum apabila mengalami aspirasi ke paru dan kemudian dibatukkan. Air merupakan komponen utama dari sputum, selebihnya terdiri dari protein, enzim, karbohidrat, lemak, dan glikoprotein.^{6,8,19}

Yang dapat dievaluasi dari sputum adalah karakteristik fisiknya, mikroorganismenya, adanya sel-sel keganasan, proses inflamasi, dan perubahan patologis dari mukosa bronkus. Analisa sputum dapat melengkapi pemeriksaan CT scan toraks, oleh karena sel-sel tumor yang terletak di saluran nafas sentral akan ber-eksfoliatif ke dalam sputum lebih banyak dibandingkan sel-sel tumor yang berada di perifer. Dasar dari gambaran sitologi sel-sel epitel bronkus mengalami eksfoliatif ke dalam sputum dapat memprediksikan risiko terjadinya kanker paru yaitu dari pemikiran bahwa perubahan sitologi sel epitel bronkus karena sel-sel mengalami progresi melalui tahapan-tahapan dari inflamasi menjadi kanker paru. Dasar ini dibuktikan dengan sering ditemukannya gambaran metaplasia skuamosa bronkus dan sel-sel atipik pada kanker paru yang invasif, dan penemuan dari beberapa kasus bahwa pasien-pasien dengan sputum sitologi yang jelek atau atipik sedang memiliki risiko yang tinggi untuk menderita kanker paru. Pemeriksaan sputum sitologi saat ini menjadi satu-satunya metode non invasif yang dapat mendeteksi kanker paru dan lesi-lesi pre-keganasan secara dini.^{4,5, 6,8,19}

Walaupun spesifitas sputum sitologi konvensional sangat tinggi, namun sensitivitasnya sangat rendah. Sputum sitologi memiliki spesifitas dan sensitivitas, tetapi sensitivitas lebih tinggi pada lesi-lesi sentral dibandingkan dengan lesi perifer. Jenis sel tumor, lokasi, dan ukuran tumor mempengaruhi sensitivitas sputum sitologi. Cakupan diagnostik paling tinggi pada karsinoma skuamosa dan karsinoma sel kecil, tetapi paling rendah pada adenokarsinoma. Tumor yang lokasinya di sentral atau berada di lobus bawah dan berdiameter 2 cm memiliki cakupan yang lebih tinggi.

Sputum sitologi memiliki akurasi 50%-80% tergantung dari derajat diferensiasi sel-sel tumor. Tumor berdiferensiasi buruk akan lebih sulit untuk menentukan subtipe-nya. Pada pasien-pasien dengan tumor perifer yang berukuran kecil yang dapat dideteksi dengan CT scan toraks, hanya sekitar 4-11 kasus yang dapat dideteksi dengan sputum sitologi saja, dan 7-15 kasus dapat terdeteksi dengan kedua modalitas tersebut.^{5,6, 6,8,19}

Pemeriksaan sputum sitologi sangat bergantung pada kemampuan untuk mengumpulkan sampel sputum yang adekuat, yang mencakup elemen-elemen seluler saluran nafas bawah. Akurasi diagnostik dari sputum sitologi tergantung dari pengambilan sampel minimal 3 sampel dan teknik pengumpulan sputum, serta lokasi sentral atau perifer dan ukuran tumor. Blocking dkk. telah menunjukkan bahwa sensitivitas sputum sitologi dari 1 sampel berkisar 68%, dari 2 sampel berkisar 78%, dan dari ≥ 3 sampel berkisar 85-86%. Cara yang paling mudah adalah dengan cara batuk spontan di pagi hari, dengan mengumpulkan tiga buah sampel sputum sekuensial I selama 3 hari dan 3 buah sampel sputum dan sekuensial II selama 3 hari, untuk mendapatkan sputum yang sama adekuat dengan sputum induksi NaCl 3. Sampel sputum sekuensial II dapat mencakup lebih banyak kelainan dibandingkan dengan sekuensial I, oleh karena pasien sudah belajar membatukkan. Pada pasien-pasien yang tidak dapat mengeluarkan sputum secara spontan, induksi dengan NaCl 3 dapat lebih efektif. Perkusi dan vibrasi dada juga dapat meningkatkan cakupan diagnostik sputum. Sputum pertama di pagi hari atau sputum setelah post bronkoskopi cenderung memiliki cakupan diagnostik yang lebih tinggi. Cakupan diagnostik dari hanya satu sampel sputum berkisar 40 persen, namun dengan pengumpulan yang berulang dapat mencapai 80 persen dari 4 sampel sputum.^{6,8,19}

Bila ditangani oleh tenaga yang terampil, maka kekerapan terjadinya “false-positive” tidak melebihi dari 1%. Terdapat dua metode untuk mengumpulkan fiksasi sputum untuk pemeriksaan sputum sitologi, yaitu teknik pick-and-smear sputum langsung segar dan teknik Saccomanno blended. Teknik pick-and-smear merupakan metode yang cepat, sederhana, dan murah untuk mengumpulkan sputum, dimana sputum yang segar diperiksa fragmen-fragmen jaringannya, darah, atau keduanya. Apusan dibuat dengan segera dan difiksasi dalam etanol 95. Modifikasi dari metode ini adalah teknik fiksasi Saccomanno, dimana sputum dikumpulkan dalam larutan etanol 50 dan polietilen glikol carbowax 2. Sputum yang terkumpul kemudian dihomogenisasi dalam blender dan dikonsentrasikan dengan menggunakan sentrifus dengan kecepatan 1500 rpm selama 15 menit. Supernatan dibuang. Beberapa sediaan apus smears dapat dibuat dari material seluler yang telah dikonsentrasikan sedimen, dengan menggunakan dua buah kaca objek, dikeringkan di udara ruangan selama minimal 1 jam, kemudian diwarnai dengan teknik Papanicolaou.^{6,19,20}

Larutan fiksasi Saccomanno yang mengandung carbowax lebih efektif dan superior dibandingkan dengan hanya menggunakan etanol saja. Keuntungan dari teknik fiksasi Saccomanno ini adalah pengumpulan sampel sputum yang homogen, pengawetan sel-sel yang lama, dan preparasi sel yang tipis thin-layer cell preparation. Sedangkan kekurangannya adalah pemecahan agregat-agregat sel dan fragmen-fragmen jaringan sewaktu homogenisasi, serta membutuhkan tenaga laboran yang terampil. Pada penelitian Rizzo dkk. lebih banyak sel yang dapat didiagnosis dan ditemukan pada sputum yang dikumpulkan dengan teknik fiksasi Saccomanno daripada teknik pick-and-smear. Lebih banyak informasi diagnostik dan lebih sedikit terjadinya negatif palsu bila menggunakan teknik Saccomanno.^{6,19,20}

Kategori diagnostik untuk pemeriksaan sitologi meliputi : a. Tidak dapat didiagnosis non-diagnostic specimens Bila pada spesimen tidak terdapat materi seluler, hanya ditemukan adanya sel-sel darah atau artefak-artefak sewaktu preservasi. Termasuk dalam kategori ini adalah specimen yang terdiri dari elemen-elemen seluler jinak epitel, makrofag, sel-sel inflamasi. Dalam hal ini harus dikemukakan alasan kenapa dimasukkan ke dalam kategori ini. b. Lesi jinak spesifik specific benign lesions Kategori ini meliputi semua neoplasma jinak, proses inflamasi, dan apusan pada proses infeksi jamur, mycobacterium, dan bakteri, serta harus dideskripsikan secara spesifik, seperti jinak-hamartoma, jinak-inflamasi granuloma yang sesuai dengan tuberculosis, dan lain sebagainya. c. Atipikal, kemungkinan jinak atypical cells present, probably benign. Kategori ini digunakan bila ditemukan komponen epitel atau mesenkim dengan inti atipik nuclear atypia sebagai perubahan yang reaktif atau reparatif reparative. Diagnosis ini tidak berdiri sendiri tetapi membutuhkan korelasi patologi klinik dan pemeriksaan tambahan bila ada indikasi secara klinis. d. Atipikal, curiga keganasan atypical, suspicious malignancy. Kategori ini meliputi specimen yang menunjukkan gambaran atipik yang diyakini berisiko tinggi terjadinya keganasan sel-sel sangat abnormal. e. Keganasan/. malignancy Kategori ini dibuat bila ditemukan adanya diagnosis definitif keganasan, disertai dengan jenis histologi karsinoma.^{6,19,20,21,22}