

Pendekatan Diagnosis Lesi Kistik pada Pankreas: Sebuah Tinjauan Pustaka

Arini Rizky Wijayanti,^{1,*} Yayuk Iramawasita,²

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

²Laboratorium Patologi Anatomi, RSUD Teluk Kuantan, Riau, Indonesia

Artikel Tinjauan Pustaka

ABSTRAK

Kata Kunci:

Kista; Pankreas; Diagnosis

Riwayat Artikel:

Dikirim: 23 Juli 2024

Diterima: 30 Juli 2024

Terbit: 30 Juli 2024

Korespondensi Penulis:

arinirw@uii.ac.id



Kejadian *pancreatic cystic lesion* (PCL) berkisar 4-14% populasi umum dan terus meningkat dengan beragam gambaran karakteristik demografi, klinis, morfologi dan histologis. Diagnosis akurat sangat penting, mengingat lesi-lesi kistik ini dapat berkembang menjadi keganasan ataupun terjadi secara bersamaan sehingga mempengaruhi penatalaksanaannya. Untuk menegakan diagnosis PCL diperlukan pendekatan multidisiplin yang memadukan informasi klinis, radiologis dan patologis. Modalitas radiologis yang dapat digunakan berupa *ultrasonografi*, *endoscopic ultrasound*, *computerized tomography (CT)* atau *magnetic resonance imaging (MRI)*. Modalitas diagnosis radiologis yang terbaik untuk setiap lesi dapat berbeda-beda. *Fine needle aspiration (FNA)*, pemeriksaan histopatologi, sitologi, imunohistokimia, histokimia atau deteksi mutasi genetik merupakan modalitas diagnostik patologi yang dapat dipergunakan untuk menegakan diagnosis. Dengan

mengkombinasikan temuan klinis, radiologi dan patologi diharapkan lesi dapat ditegakkan dengan lebih akurat. Oleh karena itu tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas pendekatan diagnosis PCL dengan menggabungkan sudut pandang multidisiplin.

Abstract

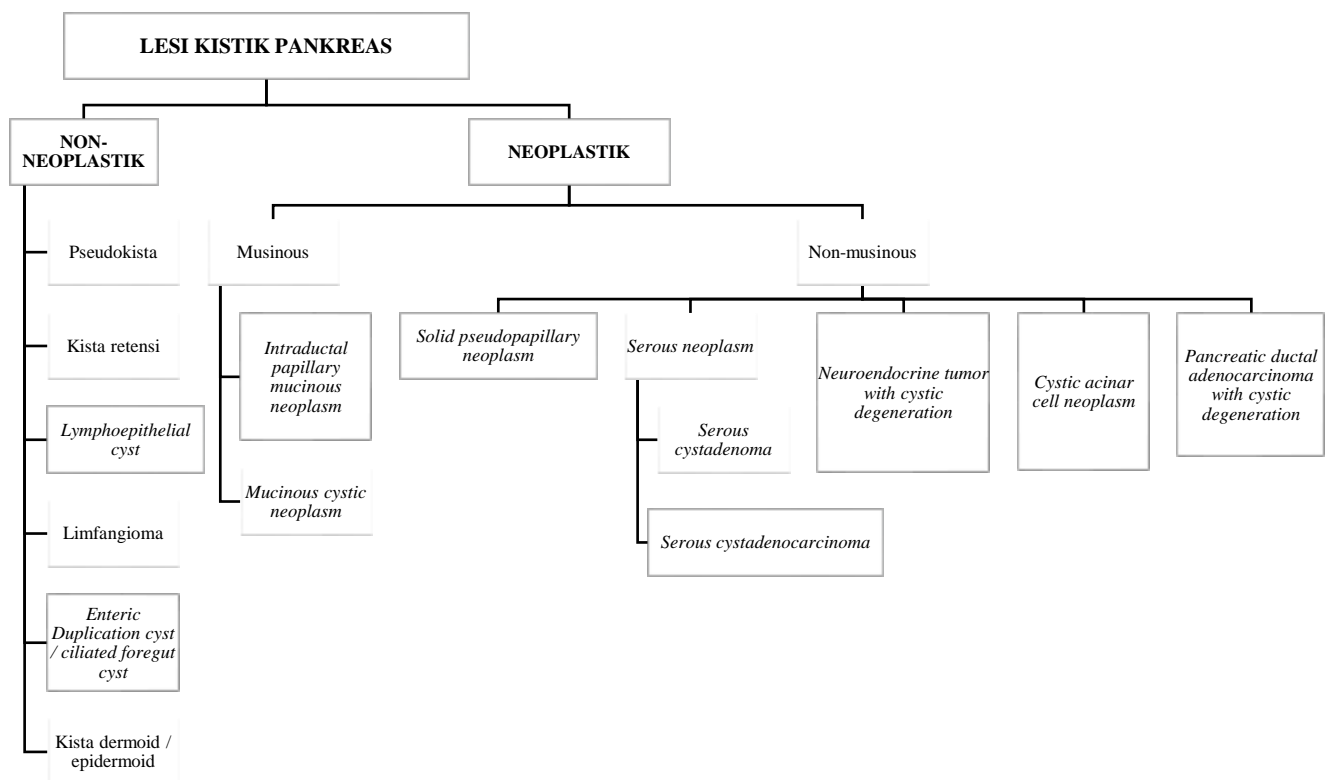
The incidence of pancreatic cystic lesion (PCL) ranges from 4-14% of the general population and continues to increase with a variety of demographic, clinical, morphologic and histologic characteristics. Accurate diagnosis is important as these cystic lesions can progress to malignancy or occur simultaneously, affecting management. The diagnosis of PCL requires a multidisciplinary approach that integrates clinical, radiologic and pathologic information. Radiological modalities that can be used include ultrasonography, endoscopic ultrasound, computerized tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). The best radiologic diagnostic modality for each lesion may vary. Fine needle aspiration (FNA), histopathologic examination, cytology, immunohistochemistry, histochemistry or genetic mutation detection are pathologic diagnostic modalities that can be used to establish the diagnosis. By combining clinical, radiologic and pathologic findings, it is expected that the lesion can be established more accurately. Therefore, this literature review aims to discuss the approach to diagnosis of PCL by incorporating a multidisciplinary approach.

KEYWORD : Cyst; Pancreas; Diagnosis

1. PENDAHULUAN

Pancreatic cystic lesion (PCL) adalah suatu kelompok besar kelainan pada pankreas dengan

gambaran demografis, karakteristik klinis dan temuan histopatologi yang bervariasi. Prevalensinya berkisar 4-14%¹ pada populasi dan saat ini terus meningkat dikaitkan dengan perkembangan ilmu radiologi yang sangat signifikan dan meningkatnya kepedulian akan kesehatan. PCL dapat diklasifikasikan menjadi non-neoplastik dan neoplastik (Gambar 1). Sangat penting untuk membedakan apakah kista pankreas bersifat non-neoplastik atau neoplastik, non-musinous atau musinous karena perbedaan potensi perubahan premaligna.² Ketepatan diagnosis juga penting karena menentukan tatalaksananya selanjutnya. Hingga saat ini masih terdapat dilema bagaimana mendiagnosis lesi-lesi kistik di pankreas. Oleh karena itu tinjauan pustaka ini akan membahas pendekatan diagnosis PCL dengan menggabungkan sudut pandang multidisiplin.



Gambar 1. Skema klasifikasi PCL

2. LESI NON-NEOPLASTIK

2.1 Pseudokista

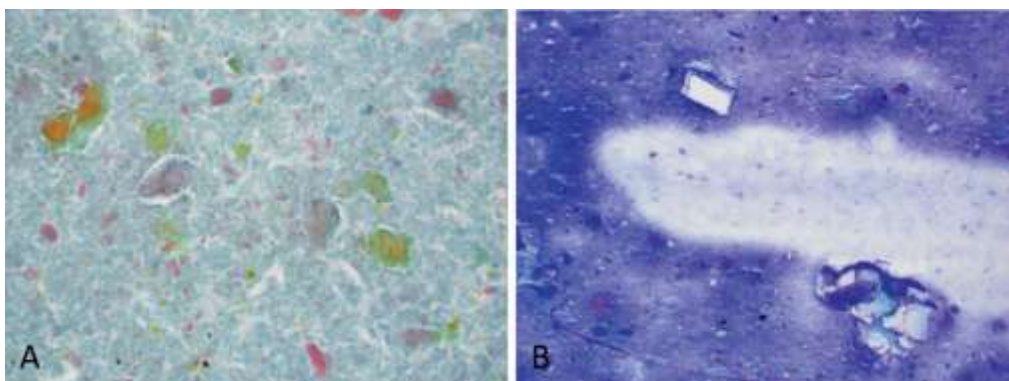
Pseudokista didefinisikan sebagai kumpulan cairan yang mengandung amilase, darah, sel-sel inflamasi, dan dikelilingi oleh dinding fibrous tanpa lapisan epitel. Pseudokista dapat muncul di dalam atau menempel pada pankreas dan sering muncul setelah episode pankreatitis akut atau

superimposed pada pankreatitis kronis. Diagnosis pseudokista didasarkan pada riwayat pasien dan radiologi².

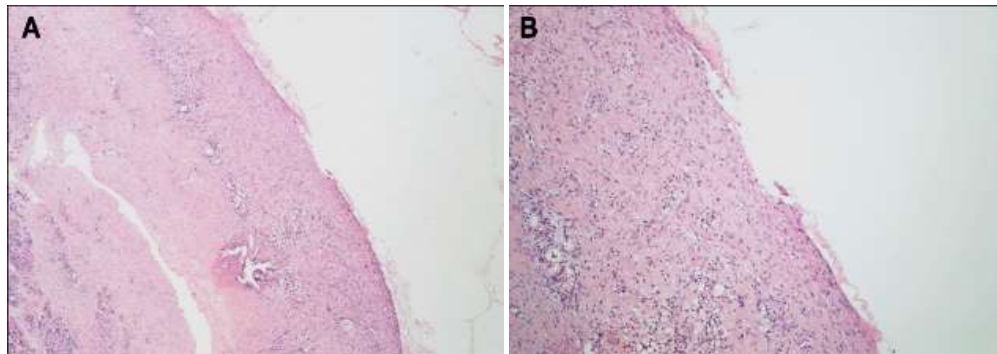
Gejala umum yang dirasakan adalah nyeri perut berulang, mudah kenyang, mual, muntah, *jaundice*, kolangitis, dan perdarahan gastrointestinal. Penurunan berat badan terjadi pada 20% pasien, berhubungan dengan asupan makanan yang buruk dan gangguan pencernaan. Pada *computed tomography (CT)-scan*, pseudokista tampak sebagai ruang berbentuk bulat, berdinding tebal, dan padat serta berisi cairan. Kista dapat unilokular atau multilokular.³ Pada ultrasonografi (USG) pseudokista muncul sebagai struktur *echoic*. Sensitivitas ultrasonografi dalam mendeteksi pseudokista lebih rendah daripada *CT-scan* yang memiliki sensitivitas 90% hingga 100%.⁴

Sebagian besar pseudokista mengalami peningkatan konsentrasi amilase hingga ribuan unit per liter. Kadar amilase yang rendah dapat merupakan suatu kista serous atau tumor neuroendokrin. *Fine needle aspiration (FNA)* menunjukkan gambaran banyak sel radang dan kristal (Gambar 2).⁴

Lesi neoplastik dengan degenerasi kistik yang luas dan *superimposed* infeksi dapat mirip dengan pseudokista secara klinis dan histopatologi. *Solid pseudopapillary neoplasm (SPN)* dan *mucinous cystic neoplasm (MCN)* dapat menunjukkan degenerasi kistik yang luas dan umumnya terinfeksi. Adenokarsinoma juga dapat menunjukkan nekrosis yang luas dan secara klinis mirip dengan pseudokista.⁴ Pseudokista Tidak memiliki kemungkinan transformasi ganas sehingga tidak membutuhkan terapi dan surveilans.⁵



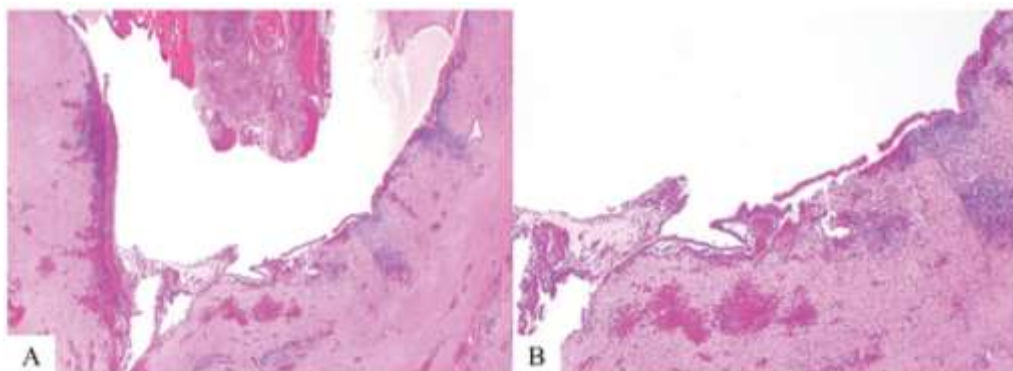
Gambar 2. Cairan pseudokista menunjukkan *hematoidin-like* dengan pigmen berwarna kuning (A) dan kristal (B) serta debris.²



Gambar 3. Ruang penuh debris yang dikelilingi oleh jaringan granulasi atau kapsul fibrous.⁴

2.2 Kista retensi

Kista retensi terbentuk dari dilatasi kistik duktus pankreatikus yang berhubungan dengan obstruksi atau penyempitan duktus pankreatikus⁶ oleh karena kalkuli, musin, pankreatitis kronis atau neoplasma pancreas.⁶ Kista retensi berukuran kecil (0.5–1.0 cm) dan paling sering ditemukan insidental pada pemeriksaan radiologi⁴. Kista ini tidak memiliki gambaran radiologi yang spesifik.⁶ Kista ini sering unilokular, dilapisi oleh epitel pipih⁷, kuboid hingga kolumnar tidak bersilia, selapis dan dapat mengandung musin (Gambar 4). Kista retensi yang mengandung musin meningkatkan kemungkinan *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN)* dan diperlukan kehati-hatian pada kondisi tersebut. Fitur yang dapat membedakan adalah kista retensi tidak memiliki *mural nodule* atau komponen solid seperti pada IPMN. Pada kasus kista retensi, kemungkinan adanya lesi neoplastik yang menyebabkan obstruksi dan terbentuknya kista retensi harus disingkirkan terlebih dahulu.⁴

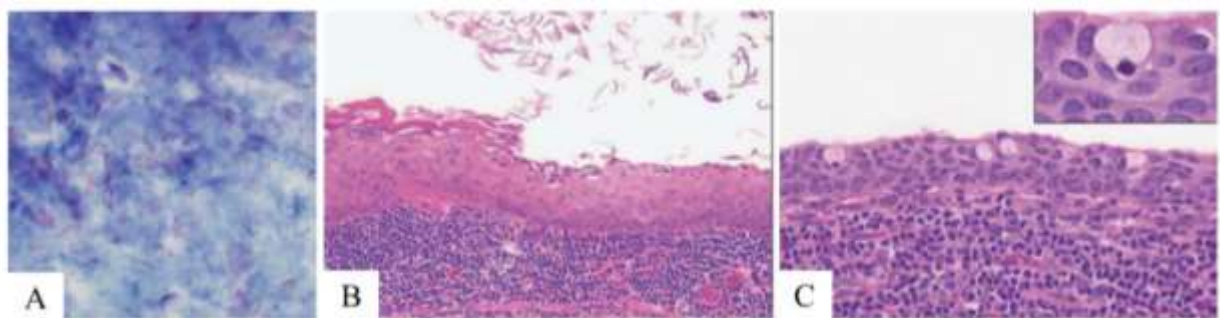


Gambar 4. Kista retensi. A. Duktus pankreatikus yang berdilatasi membentuk ruang kistik. B. Kista dilapisi epitel kuboid yang memipih tanpa proyeksi papiler.⁷

2.3 *Lymphoepithelial cyst*

Pancreatic lymphoepithelial cysts (LEC) adalah kista yang sangat jarang. Kista ini merupakan *true cyst* berisi keratin dilapisi epitel skuamous dan dikelilingi oleh jaringan limfoid. Kista ini sering ditemukan pada laki-laki, usia pertengahan hingga tua di seluruh bagian pankreas⁸. *CT-scan* menunjukkan *enhancement* pada dinding kista dan septa. Isi kista menunjukkan kepadatan rendah yang homogen tanpa peningkatan *enhancement*. Temuan USG LEC bervariasi dari kista bulat sederhana hingga lesi kistik multilokulasi, tergantung pada tingkat pembentukan keratin.⁹ Viskositas dari isi kista bergantung pada jumlah debris keratin, dari serous tipis hingga putih tebal seperti keju. Kadar CEA dan CA19.9 dapat meningkat dan perlu kehati-hatian untuk menghindari potensi neoplasma musinosa.⁴

Hasil FNA menunjukkan sel skuamous matur, sel skuamous tanpa inti, debris keratin, limfosit, makrofag dan kristal kolesterol (Gambar 5 A). Pada pemeriksaan histopatologi, LEC dilapisi epitel skuamous kompleks yang dikelilingi oleh jaringan limfoid yang padat (Gambar 5 B dan C). Sel mukus dan diferensiasi sebaceous dapat ditemukan, meskipun jarang (Gambar 5 C, inset). Diagnosis kista dermoid perlu dipikirkan bila sel mukus dan atau diferensiasi sebaceous tampak jelas, ditemukan kartilago atau folikel rambut. Adanya jaringan limfoid yang membentuk *bandlike* akan lebih mengarah pada LEC. Pseudokista dan limfangioma juga dapat menjadi diagnosis banding. Pseudokista tidak memiliki jaringan limfoid yang padat dan biasanya memiliki sebum sel radang akut. Limfangioma dilapisi sel epitel pipih hingga kuboid selapis yang dapat terpulus dengan pulasan imunohistokimia CD31 dan D2-40.⁴

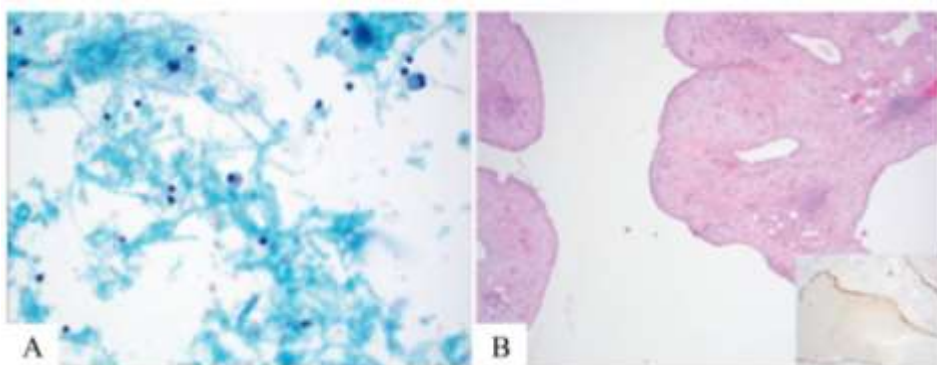


Gambar 5. *Lymphoepithelial cyst*. A. Pulasan aspirat menunjukkan debris keratin. B dan C. Reseksi menunjukkan debris keratin di dalam lumen kista dan kista dilapisi epitel skuamous kompleks. Jaringan limfoid yang padat berada di bawah epitel pelapis. Sel yang mengandung musin (C inset)^{2,10}

2.4 Limfangioma

Limfangioma kistik adalah malformasi kongenital dari sistem limfatik akibat obstruksi pada aliran limfe. Limfangioma kistik bersifat indolent, ditemukan insidental dan lebih sering pada wanita.⁸ Peningkatan kejadian pada wanita dapat berhubungan dengan kontrasepsi oral, kehamilan dan pengaruh hormonal.⁴ Lesi dapat menimbulkan keluhan yang berhubungan dengan ukuran dan lokasi, termasuk rasa tidak nyaman di gastrointestinal dan nyeri perut.⁹ USG sering dipilih sebagai pemeriksaan awal dan menunjukkan lesi multilokuler. *CT-scan* menunjukkan massa kistik tanpa *enhancement* yang mencolok atau bayangan kalsifikasi pada lesi. Oleh karena itu *CT-scan* dianggap penting dan optimal untuk mengidentifikasi lokasi, dimensi dan komposisi limfangioma yang akurat. *Magnetic resonance imaging* (MRI) lebih unggul daripada *CT-scan* dalam mengidentifikasi apakah massa kistik terhubung ke saluran pankreas atau tidak.¹⁰

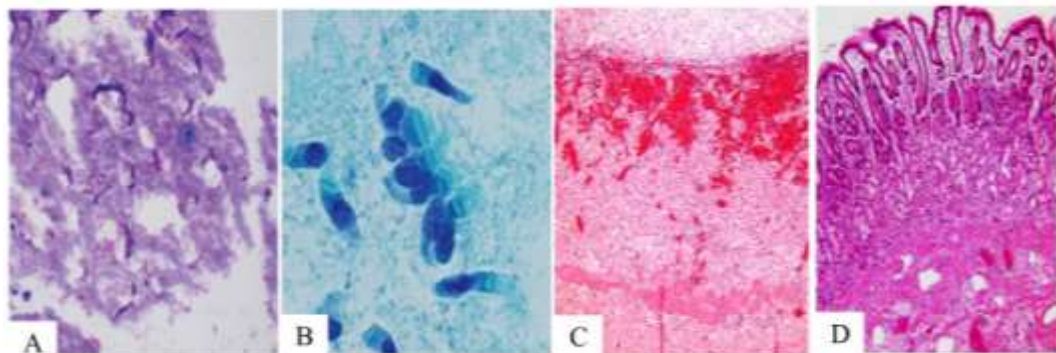
Cairan kista dapat berupa serous, serosanguineous atau *chylous*. Hasil FNA akan menunjukkan gambaran yang tidak spesifik yaitu limfosit dan histiosit dengan latar belakang material amorf proteinaseous (Gambar 6 A). Massa amorf tidak boleh diinterpretasikan sebagai musin karena dapat mengarahkan diagnosis pada MCN. Pulasan *mucicarmine* dapat membantu membedakannya. Diagnosis banding dari limfangioma adalah kista dermoid, pseudokista dan *serous cystic neoplasm* (SCN). Pada pemeriksaan histopatologi, kista terdiri dari pembuluh darah limfatik yang membesar, dilapisi epitel kuboid yang terpulask positif dengan marker endotel CD31, D2-40 (Gambar 6 B), dan terkadang CD34. Dinding kista sering kali mengandung otot polos, limfosit dan *foamy* histiosit.⁴



Gambar 6. *Cystic pancreatic lymphangioma*. A. Temuan tidak spesifik dari FNA berupa limfosit matur, histiosit dan debris proteinaseous. B. Pembuluh limfe yang berdilatasi kistik dilapisi sel yang terpulask dengan imunohistokimia D2-40 (inset).²

2.5 Pancreatic duplication cyst

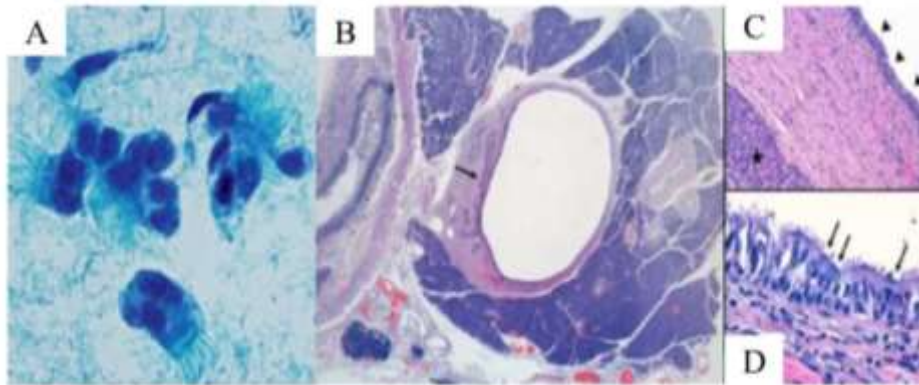
Pancreatic duplication cysts (PDC) adalah malformasi kongenital yang sangat langka dan mayoritas dideteksi pada dekade ke 2 kehidupan. Kista ini dapat muncul di korpus, kaput atau kauda pankreas. Presentasi klinis bervariasi dari asimtomatik hingga memiliki episode nyeri perut rekuren atau pankreatitis.¹¹ Apusan aspirat terdiri dari campuran material musinous, histiosit dan debris amorf proteinaceous (Gambar 7 A). Epitel pelapis bervariasi antara skuamous, epitel kolumnar tipe gastrik, atau intestin dan sering kali bersilia (Gambar 7 B).⁴



Gambar 7. *Pancreatic duplication cyst*. A. Apusan aspirat berupa debris amorf proteinaceous dan sedikit histiosit. B. Kista dilapisi epitel kolumnar bersilia. C, D. Dinding kista mengandung lapisan (otot polos) dan menyerupai usus.²

2.6 Ciliated foregut cyst

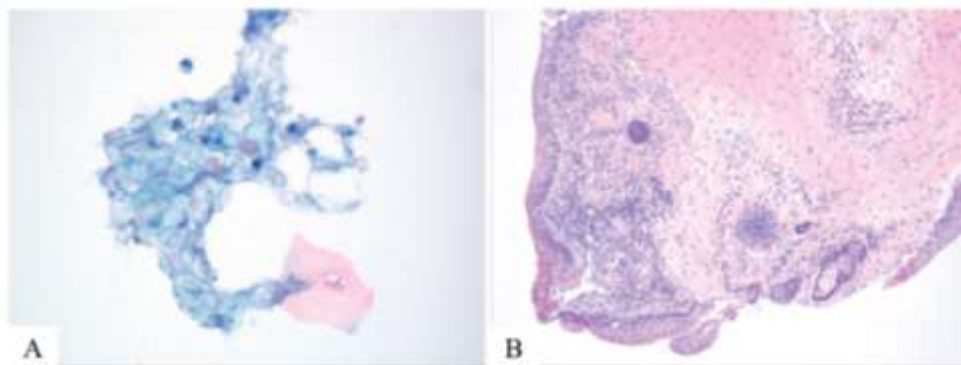
Ciliated foregut cyst (CFC) dideskripsikan sebagai *true cysts* yang terjadi kongenital dan paling sering ditemukan pada mediastinum. Kelainan ini dapat ditemukan pada pankreas namun jarang. Kadar CEA dan CA19.9 cairan CFC dapat meningkat dan apusannya mengandung musin. Gambaran tersebut dapat menyebabkan *misdiagnosis* dengan lesi-lesi musinous pada kista pankreas. Apusan aspirat didominasi oleh sel-sel degeneratif, debris amorf, dan dapat mengandung kelompokan sel epitel *pseudostratified* kolumnar bersilia yang kohesif (Gambar 8 A) dengan atau tanpa sel goblet. Karakteristik CFC adalah adanya *ciliary tufts* yaitu fragmen sitoplasma dari ujung sel epitel kolumnar yang bersilia yang tidak berinti. Pada pemeriksaan histopatologi, CFC dilapisi oleh epitel kolumnar bersilia, berlapis dan sel goblet. Jika mengandung kelenjar respiratorius dan kartilago disebut sebagai kista bronkogenik. Jika didapatkan lapisan otot polos mengindikasikan suatu diferensiasi esofagus atau gastroenterik (kista duplikasi).¹²



Gambar 8. *Ciliated foregut cyst*. A. Apusan cairan CFC menunjukkan epitel pelapis berupa kolumnar bersilia. B. Lesi kistik yang mengkompresi duktus biliar (tanda panah). C. Pelapis kista terdiri dari epitel yang tipis tanpa bundel otot polos atau kartilago. Tanda bintang: pankreas normal. D. Epitel pelapis CFC berupa *pseudostratified* kolumnar bersilia dengan sel goblet.^{2,9}

2.7 Kista Dermoid atau epidermoid

Kista dermoid di pankreas sangat jarang¹³, dapat muncul di berbagai usia tanpa preferensi jenis kelamin dengan gambaran klinis tidak spesifik seperti nyeri abdomen, mual, muntah, penurunan berat badan dan lemah. Kadar CEA dan CA19-9 mayoritas lebih rendah dibanding neoplasma kistik pankreas lainnya.¹⁴ Peran radiologi pada diagnosis lesi ini sangat terbatas. Gambaran FNA menunjukkan sel skuamous matur dengan atau tanpa inti, sel inflamasi dan debris keratin (Gambar 9 A). Penggunaan *mucicarmine* atau pulasan histokimia dan imunohistokimia lainnya diperlukan untuk mengeksklusi kemungkinan lesi musinous dimana debris keratin dapat salah dikenali sebagai musin. Pada pemeriksaan histopatologi didapatkan kista yang dilapisi epitel skuamous. Kista dermoid menunjukkan jaringan adneksa pada dinding kista. (Gambar 9 B).⁴



Gambar 9. Kista dermoid. A. FNA menunjukkan sel skuamous dengan atau tanpa inti dan sel radang. B. Jaringan adneksa pada dinding kista dermoid.²

3. LES

3.1

Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) terjadi karena adanya proliferasi papiler di dalam duktus pankreas yang menyebabkan dilatasi.⁴ Neoplasma ini dapat mengenai laki-laki dan perempuan pada usia tua (dekade 6 dan 7 kehidupan) dan sering dijumpai pada kaput pankreas.¹⁵ Kadar CEA cairan kista memiliki spesifisitas yang tinggi untuk membedakan lesi musinosa dengan non-musinosa.⁴

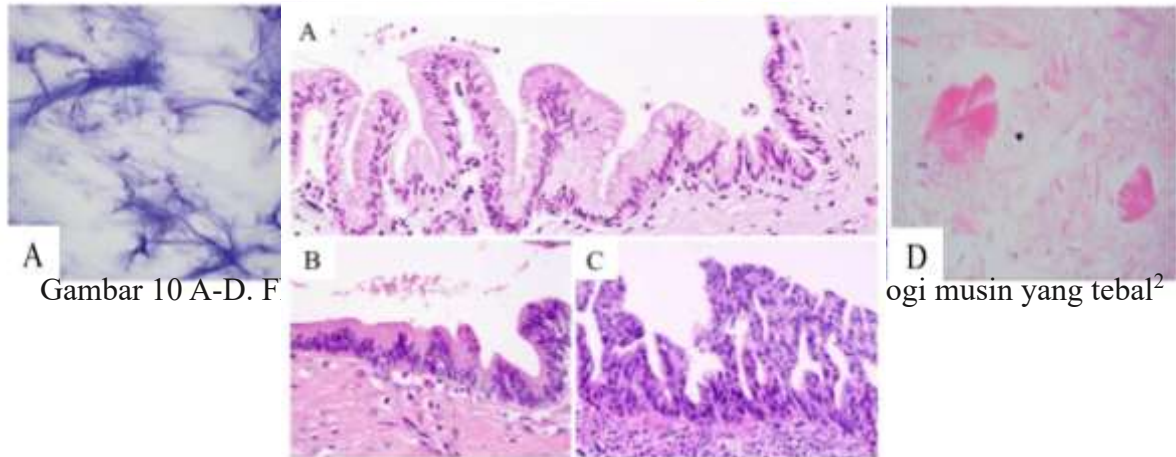
IPMN dibagi menjadi *main duct type* dan *branch duct type*. *Main duct type* muncul dari duktus pankreatikus utama sedangkan *branch duct type* muncul pada salah satu cabang duktus pankreatikus utama. Resiko transformasi keganasan pada *main duct type* dan *branch duct type* berkisar 38% - 68% dan 22%. *Endoscopic ultrasound-guided FNA* (EUS-FNA) dipergunakan secara luas untuk mendiagnosis IPMN.¹⁶ Pada *CT-scan*, *branch duct type IPMN* mudah dikenali sebagai duktus pankreatikus yang berdilatasi kistik atau kista yang berbentuk kelompokan seperti anggur yang berhubungan dengan duktus pankreatikus utama. Pada *main duct IPMN* yang difus, dilatasi uniform terlihat di seluruh duktus pankreas utama sementara ampulla Vater yang patologis juga dapat diidentifikasi. Pada *main duct IPMN* yang bersifat segmental, dilatasi berupa fokus-fokus.¹⁷

Ahli sitopatologi harus membedakan antara IPMN dengan displasia ringan atau berat, karena displasia berat lebih sering berkembang menjadi karsinoma invasif jika tidak diterapi.¹⁸ Gambaran yang mengarah pada displasia berat adalah adanya nekrosis, kromatin yang tidak normal (hipokromasia atau hiperkromasi), iregularitas membran inti, *single cells* yang besar dan bervakuola, dan peningkatan *nuclear to cytoplasmic ratio* (*N/C ratio*). *Intraductal papillary mucinous neoplasm* dengan displasia berat sering kali berukuran lebih besar (≥ 30 mm), memiliki mural nodul (≥ 5 mm) atau memiliki komponen solid, dengan dilatasi duktus pankreatikus utama (≥ 5 mm). Kadar CA19-9 ≥ 37 U/mL adalah prediktor independen dari keganasan pada IPMN.⁴

Aspek lain yang menantang adalah membedakan IPMN dengan MCN. *Mucinous cystic neoplasm* cenderung tidak membentuk kelompok papiler dan jika membentuk papiler, gambaran yang muncul tidak tinggi, banyak, dan mencolok seperti yang ada pada IPMN. Korelasi dengan temuan radiologis dapat membantu. Adanya hubungan dengan saluran pankreas terlihat pada IPMN tetapi tidak pada MCN. *Mucinous cystic neoplasm* hampir selalu muncul pada wanita dan adanya gambaran stroma ovarium adalah patognomonik.¹⁹ Analisis genetik yang menunjukkan mutasi ganda KRAS dan GNAS sangat spesifik untuk IPMN. Berbeda dengan MCN dan SCN, yang tidak memiliki mutasi GNAS kodon 201.⁴

Pada pemeriksaan histopatologi, IPMN menunjukkan gambaran morfologi yang beragam yaitu *gastric*, *intestinal*, *pancreaticobiliary*, dan *oncocytic type*. *Gastric foveolar-type IPMN* menunjukkan gambaran papiler yang dilapisi sel kolumnar dengan inti terletak di basal dan banyak musin apikal. Pada *intestinal type* gambaran morfologi sama dengan *villous adenoma* dari kolon dengan karakteristik *cigar-shaped nuclei* dengan jumlah musin apikal yang bervariasi. Pada kondisi dengan gambaran papila yang kompleks dan dilapisi epitel kuboid dengan inti bulat dan beberapa nukleoli yang prominen, IPMN dikategorikan menjadi *pancreaticobiliary-type*. *Oncocytic type* menunjukkan gambaran arsitektur papiler yang kompleks dilapisi sel bulat dan monoton dengan banyak sitoplasma, eosinofilik, bergranul dan

nukleoli yang prominen, terletak di tengah. *Oncocytic type* sering salah interpretasi dengan *pancreatic ductal adenocarcinoma*.²⁰

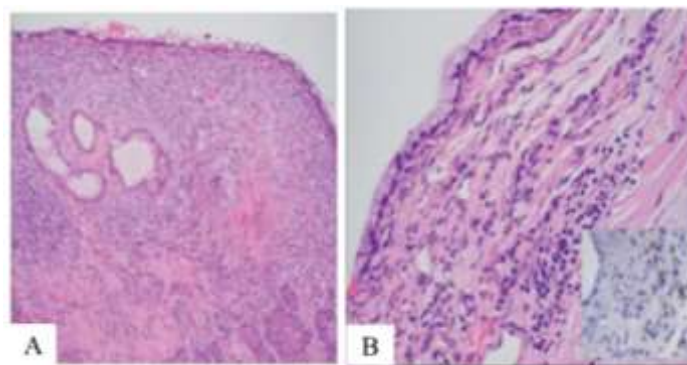


Gambar 11. A. IPMN dengan *low grade dysplasia (gastric-type IPMN)* B. IPMN dengan *intermediate grade dysplasia (intestinal type IPMN)*. C. IPMN dengan *high grade dysplasia (pancreatobiliary IPMN)*²⁰

3.2 Mucinous cystic neoplasm

Mucinous cystic neoplasms (MCN) hampir selalu terjadi pada wanita usia pertengahan dan terletak di korpus atau kauda pankreas (90% -95%).²¹ Neoplasma ini muncul sebagai lesi multilokular dengan ketebalan septa yang bervariasi dan kalsifikasi perifer pada radiologi. Gambaran ini berkebalikan dengan SCN yang mengandung *central stellate calcification*. Berbeda dengan IPMN, neoplasma ini tidak berhubungan dengan sistem duktus pankreatikus. Peningkatan kadar CEA cairan kista dapat membantu membedakan MCN dari lesi kistik non-musinous meskipun kadar CEA yang rendah tidak mengeksklusi kemungkinan MCN.⁴

Pada pemeriksaan histopatologi, MCN dibagi menjadi *high grade* dan *low grade*. *Low grade* MCN tampak sebagai kista dilapisi sel epitel kolumnar tinggi, mengandung musin, sebagian dapat dilapisi dengan epitel pipih atau kuboid dengan atipia ringan-sedang. Gambaran yang khas adalah dinding kista mengandung *ovarian-type stroma* yang selular dan padat (Gambar 12). Stroma ovarium terpusulas positif dengan imunohistokimia *progesteron receptor* (PR) (Gambar 12 B inset), *estrogen receptor*, inhibin, dan *calretinin*. *High grade* MCN menunjukkan atipia berat berupa sel-sel yang kehilangan polaritas, pleomorfisme, stratifikasi inti, dan mitosis yang banyak dengan gambaran *papillary projection*.²⁰ Beberapa studi menyebutkan bahwa MCN tidak memiliki mutasi GNAS dan CTNNB1. Mutasi gen KRAS dilaporkan terjadi pada MCN (50-75%). Resiko *low grade MCN* untuk berkembang menjadi keganasan berkisar 7-12%. Kista yang berukuran lebih dari 4 cm dan mengandung *mural nodule* yang tampak pada radiologi lebih mengarah pada suatu keganasan.⁴



Gambar 12. A,B. Epitel pelapis terdiri dari selapis sel epitel kolumnar penghasil musin dengan inti terletak dibasal. Dinding kista mengandung *cellular ‘ovarian-like’ stromal* yang dapat terpusulas positif dengan imunohistokimia progesteron. (B, inset)²

4. LESI NEOPLASTIK – NON MUSINOUS

4.1 *Solid pseudopapillary neoplasm*

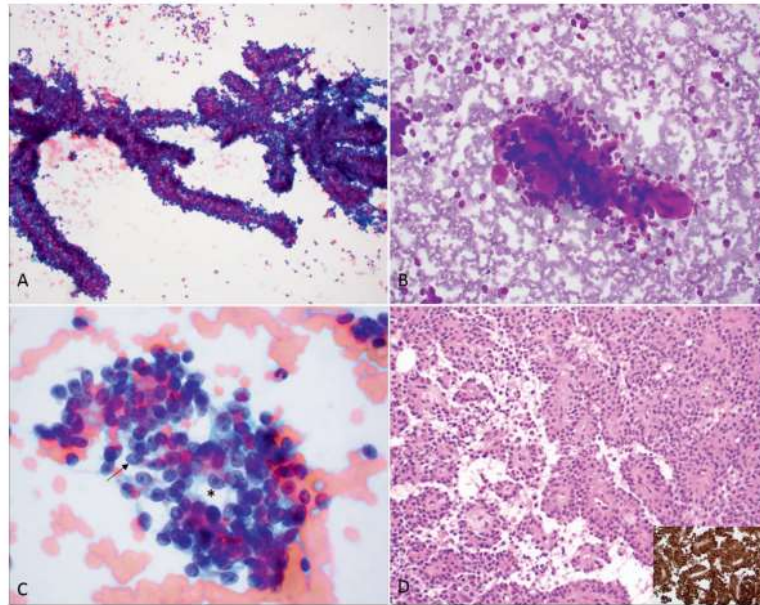
Solid pseudopapillary neoplasm (SPN) adalah tumor soliter, indolen dengan potensi keganasan yang rendah.² Tumor ini jarang dan lebih sering muncul pada wanita usia muda (rerata usia 30 tahun).¹⁶ Penelitian melibatkan 28 pasien SPN menunjukkan tumor dapat muncul pada kaput atau kauda dengan perbandingan yang sama.²² Beberapa literatur menyebutkan SPN muncul dari *stem cell* pluripoten sedangkan yang lainnya berpendapat berasal dari jaringan ovarium primitif yang masuk kedalam pankreas selama embriogenesis.²

Pada *CT scan*, SPN tampak sebagai massa tidak menyangat, berkapsul, berbatas tegas, heterogen dengan nekrosis sentral. *EUS-FNA* dapat membantu membedakan SPN dari

neoplasma yang serupa seperti tumor neuroendokrin pankreas (PanNETs) dan *acinic cell carcinoma* (ACC).^{4,22} EUS-FNA menunjukkan *smear* yang hiperseluler terdiri dari fragmen-fragmen papiler tipis dengan *fibrovascular stalks* dan matriks mikroid perivaskular dilapisi sel kuboid yang monomorf. Sel-sel tersebut tersusun dalam kelompokan sel-sel yang kohesif dan *isolated* (Gambar 13 A dan B). Sel-sel neoplastik berbentuk bulat hingga oval. Inti terkadang berlekuk atau membentuk *bean shaped* dengan kromatin halus, bergranul dan nukleoli yang tidak jelas (Gambar 13 C). Sedangkan PanNET dan ACC menunjukkan gambaran kromatin *salt and paper* dan nukleoli yang prominen.²

Secara makroskopis, SPN berukuran besar, berbentuk bulat hingga oval, berbatas tegas, dengan pseudokapsul fibrous. Neoplasma ini kompleks terdiri dari komponen solid, kistik, perdarahan dan nekrosis. Sering mengalami degenerasi kistik dan semakin besar ukuran semakin dominan komponen kistiknya.

Pada pemeriksaan histopatologi, SPN tampak sebagai tumor berkapsul dengan komponen kistik dan solid. Komponen solid menunjukkan mikrovaskular yang halus. Pola *pseudopapillary* dikaitkan dengan edema dan perubahan degeneratif yang menjauhkan sel dari pembuluh darah dan mungkin kelainan pada molekul adesi sel menyebabkan diskohesi dan sel menjauh dari pembuluh darah. Pola ini menyerupai *pseudorosette* (Gambar 13, D). Pada imunohistokimia, SPN terulas positif kuat dan difus dengan vimentin, α -1 antitrypsin, CD56, dan neuron-specific enolase. Neoplasma ini juga dapat mengekspresikan *estrogen receptor*, *progesterone receptor*, dan CD10. *Synaptophysin* dapat positif fokal, sehingga dapat misdiagnosis dengan PanNET meskipun PanNET akan terulas positif dengan *chromogranin* sedangkan SPN tidak. Aktivasi mutasi di ekson 3 dari gen β -catenin merupakan kelainan genetik yang konsisten ditemukan pada SPN, menghasilkan pulsus positif β -catenin pada inti (Gambar 14 D, inset). Tidak adanya mutasi gen KRAS, GNAS, atau RNF43 dapat membedakan SPN dari lesi kistik lainnya.⁴



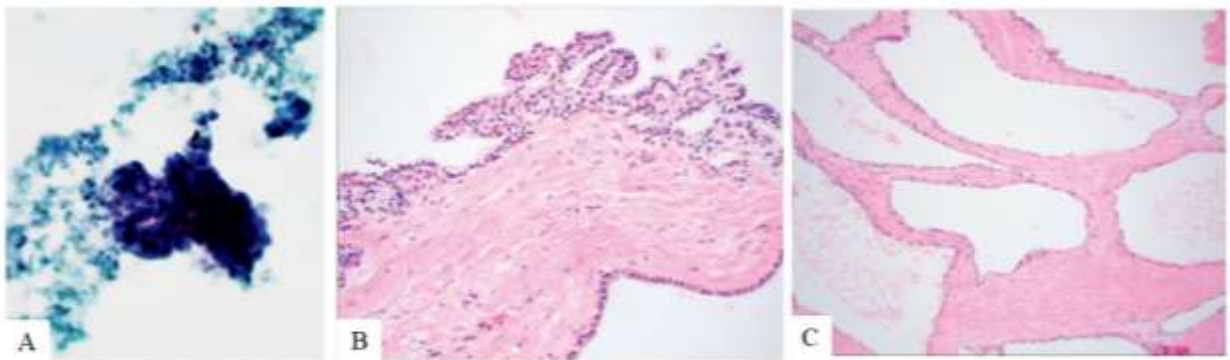
Gambar 13. *Solid pseudopapillary neoplasm*. A. Fragmen papiler tipis dengan fibrovaskular yang bercabang. B. Stroma mikroid berbentuk bola dan sel-sel neoplastik tunggal. C. Sel berbentuk bulat hingga oval. Inti berlekuk (tanda panah) atau *bean shaped* (asterisk) dengan kromatin halus, bergranul. D. Sel neoplastik membentuk gambaran pseudorosettes² dan terpulas positif kuat di inti dan sitoplasma dengan β -catenin (inset)²

4.2 Serous cystic neoplasm

Serous cystic neoplasms (SCN) terjadi kurang dari 1% dari semua lesi primer pankreas dan berkisar 30% dari semua neoplasma kistik pankreas. Tumor ini indolent, muncul pada dekade 5 hingga 7 kehidupan dengan predileksi pada perempuan. Sebagian besar tumor ditemukan secara insidental pada saat pemeriksaan radiografi dan asimtomatik. Lesi ini terletak di daerah kauda-korpus pankreas.⁴

SCN dibagi menjadi *benign serous cystadenoma* (SCA) yang tidak memiliki potensi metastasis dan *malignant serous cystadenocarcinoma*, yang sangat jarang. Pemeriksaan EUS-FNA memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang rendah dan cenderung pausiselular (Gambar 15 A). Kista biasanya berisi cairan serous jernih – kuning dengan viskositas yang rendah.⁴ Kontras dengan IPMN, SCN tidak berhubungan dengan duktus pankreatikus²³ dan memiliki level CEA yang rendah. Sel dari SCN monomorf, membran inti halus, kromatin halus dan nukleoli tidak prominen. Jika didapatkan musin, korelasi dengan kadar CEA dan radiologis akan sangat diperlukan untuk mengeksklusi MCN. Karena denudasi epitel dinding kista dan adanya material degenerasi kistik, SCN dapat salah diagnosis sebagai pseudokista. Namun, pseudokista akan memiliki level amilase yang tinggi pada cairan kista.⁴

Secara makroskopis, SCN tampak sebagai kista dengan gambaran spons atau sarang lebah yang khas, sering tersusun di sekitar bekas luka yang berbentuk *stellate*.²³ Pada pemeriksaan histopatologi, *serous cystadenomas* terdiri dari mikrokista yang dilapisi epitel kuboid (Gambar 15 C). Epitel *tufting* atau dengan arsitektur papiler yang fokal (Gambar 15 B) tidak mengindikasikan suatu prognosis yang buruk. Sel epitel kaya akan glikogen dengan sitoplasma jernih yang dapat terpulask dengan *Periodic Acid–Schiff* (PAS). *Serous cystadenomas* muncul dari sel sentroasinar dan terpulask positif dengan cytokeratin (CK), calretinin, dan tidak terpulask dengan CEA, mucin, *estrogen receptor*, dan *progesterone receptor*. Saat ini, inhibin dan calponin dapat membantu untuk membedakan SCN dengan *ductal adenocarcinoma* dan tumor neuroendokrin.²⁴ Hilangnya mutasi CTNNB1 pada *serous cystadenomas* dapat membedakannya dengan SPN. Mutasi KRAS dan GNAS jarang dideteksi pada SCN, yang mana sering terekspresi pada IPMN dan MCN.⁴

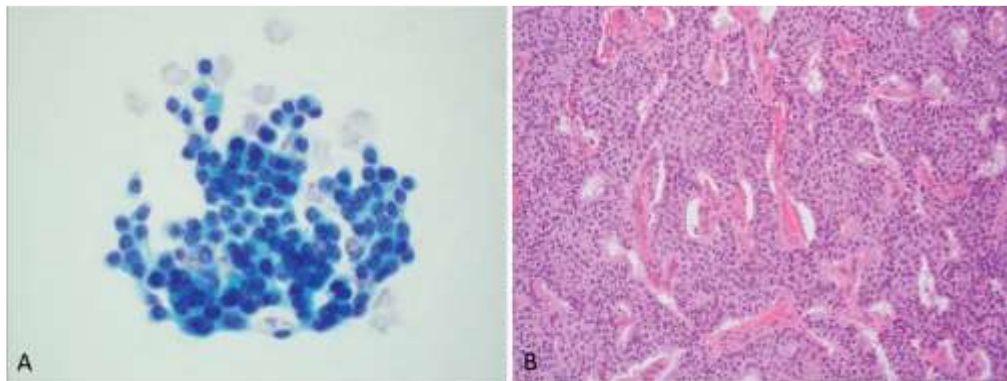


Gambar 15. *Serous cystic neoplasm*. A. Spesimen *pauciceluler* terdiri dari sel tumor monomorf. B. Arsitektur papiler yang fokal. C. Mikrokista dilapisi epitel kuboid selapis.

4.3 Neuroendocrine tumor with cystic degeneration

Cystic neuroendocrine tumors (cNET) berkisar 8% dari seluruh neoplasma kistik pankreas primer dan sekitar 10-17% dari seluruh PanNETs. EUS- FNA merupakan metode yang paling akurat untuk mendiagnosis cNET bila dibandingkan radiologi dan analisis cairan kista. Pada *CT scan*, cNET tampak sebagai lesi kistik dengan tepi perifer menyangat. Cairan kista tipis dan jernih dengan kadar CEA dan amilase yang rendah, tetapi peningkatan kadar CEA dan amilase tidak mengeksklusi NET. Apusan menunjukkan dominasi *isolated cells*, kelompokan sel dengan kohesivitas longgar dan terkadang didapatkan *pseudorosette*. Sel-sel uniform, berbentuk bulat atau poligonal sering dengan gambaran plasmasitoid. Inti berbentuk bulat dengan *salt and paper chromatin* (Gambar 16 A and B).

Radiologi tidak dapat membedakan NET dan lesi kista lainnya seperti SPN. Sitologi FNA menunjukkan morfologi klasik endokrin dengan pemeriksaan imunohistokimia untuk mengkonfirmasi diagnosis. NET mengekspresikan chromogranin dan menunjukkan ekspresi β -catenin pada sitoplasma. Berbeda dengan SPN, yang terpulas positif dengan β -catenin pada inti, reaktif dengan CD10, vimentin dan negatif dengan chromogranin.⁴



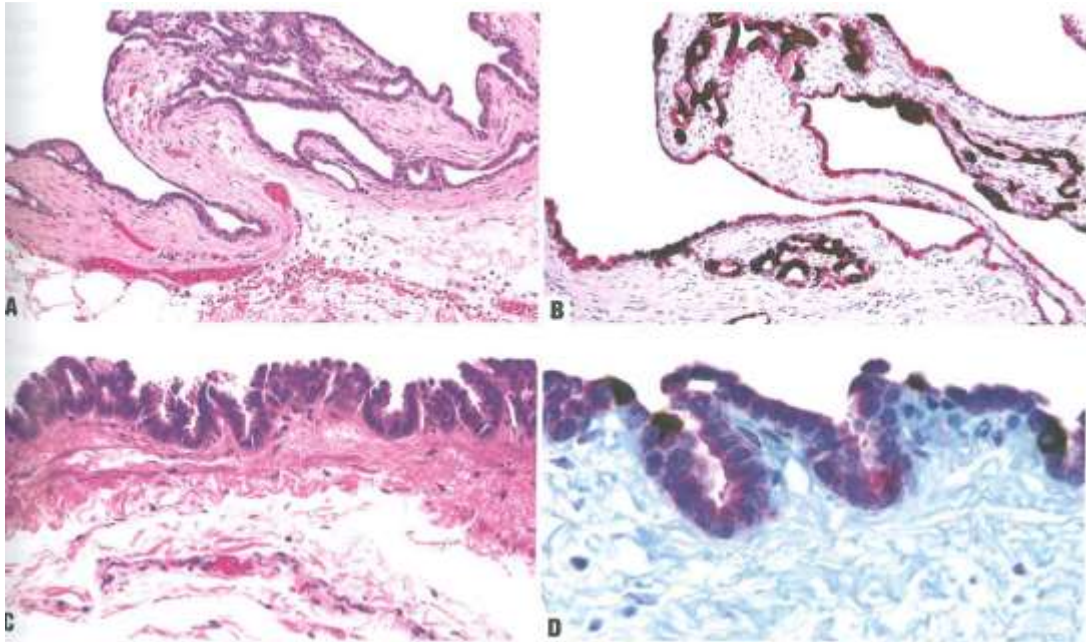
Gambar 16. *Cystic neuroendocrine neoplasm*. A. Kelompokan sel dengan kohesivitas longgar, berbentuk bulat atau poligonal, plasmasitoid dan kromatin inti *salt and paper*. B. Populasi sel yang monoton, uniform dan terkadang tampak *pseudorosette*.²

4.4 *Cystic acinar cell neoplasm*

WHO blue books memasukan lesi ini sebagai lesi non-neoplastik, transformasi kistik dari asinar dan duktal namun beberapa literatur memasukkannya kedalam lesi neoplastik. Lesi ini indolen, sering ditemukan insidental pada usia rerata 43 tahun dengan predileksi pada wanita. Hasil radiologi menunjukkan lesi kistik yang unilokular atau multilokular berukuran 1,5-10 cm. Lesi ini dapat secara difus melibatkan parenkim pankreas dan sering kali multisentrik. Cairan kista mengandung kadar CEA berkisar 248.6 ng/mL dengan kadar amilase sangat tinggi berkisar 86,139 U/L.²⁰

Pemeriksaan sitopatologi pada lesi ini sering kali tidak membantu diagnostik karena sangat menyerupai epitel normal. Pada pemeriksaan histopatologi, *acinar cystadenoma* terdiri dari lesi kistik tunggal atau multipel, dilapisi epitel kuboid rendah hingga kolumnar, monomorf dengan *apical eosinophilic zymogen granules* yang dapat terpulas dengan PAS. Dinding kista tidak memiliki stroma ovarium dan mengalami hialinisasi. Terkadang dinding kista dilapisi epitel pipih atau kuboid, menyerupai sel epitel duktal tanpa fitur morfologi yang jelas dari sel-sel asinar, yang dapat menyebabkan salah diagnosis sebagai kista retensi atau unilokular SCA. Pulasan imunohistokimia dapat membantu untuk mengkonfirmasi

diferensiasi sel asinar dan ductal yaitu dengan menggunakan CK1, kimotripsin dan Bcl10 (Gambar 17).²⁰



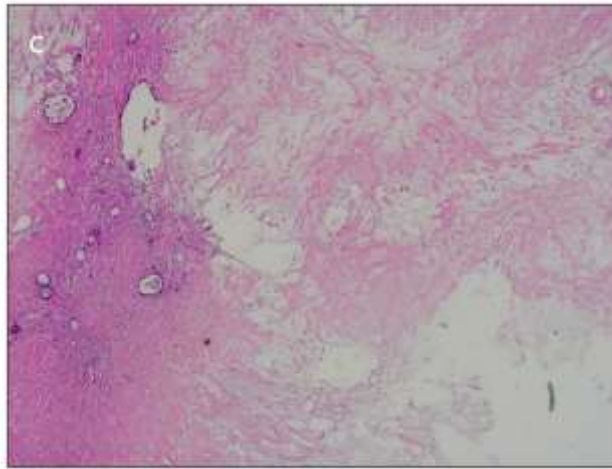
Gambar 17. *Acinar cystic transformasion* . A, C. Pulasan H&E. B,D. CK 19 terpulask coklat dan kimotripsin terpulask merah menunjukkan diferensiasi dari sel asinar dan duktal.¹³

4.5 *Pancreatic ductal adenocarcinoma with cystic degeneration*

Kejadian *pancreatic ductal adenocarcinomas* (PDAC) berkisar 90% dari seluruh neoplasma pada pankreas. Mayoritas PDAC tampak sebagai lesi solid, tetapi tumor ini dapat menunjukkan gambaran kistik intratumoral yang menyerupai tumor kistik pankreas lainnya secara radiologi.²⁵ Degenerasi kistik ini sering di salah interpretasikan dengan pseudokista. Tumor ini juga dapat menyebabkan obstruksi duktus pankreatikus, dilatasi pada aliran di atasnya dan *reactive changes* pada epitel pelapis yang dapat disalah interpretasikan sebagai *mucinous cystic lesion*.⁴

Secara patologi, degenerasi kistik pada PDAC dibentuk oleh nekrosis tumor yang mengandung jaringan nekrotik dan hemoragik di dalam rongga. Degenerasi kistik pada PDAC

ditandai dengan lesi kistik intratumoral soliter yang besar dengan batas yang tidak teratur dan lokasi di sentral tumor (Gambar 18).²⁵



Gambar 18. Nekrosis luas pada PDAC²⁷

Neoplasma ini lebih sering mengandung mutasi KRAS dibanding neoplasma kistik lainnya dan sebagian besar PDAC tidak memiliki mutasi GNAS. Hal ini kontras dengan IPMN, dimana lesi ini lebih sering dengan mutasi GNAS dibanding KRAS dan dapat menunjukkan mutas KRAS dan GNAS secara simultan.⁴

5. SIMPULAN

Entitas lesi kistik pada pankreas sangat beragam dengan gambaran klinis, radiologi, sitopatologi dan histopatologi yang dapat saling menyerupai. Gambaran yang saling menyerupai dapat menyebabkan kesalahan dalam diagnosis sehingga mempengaruhi terapi. Guna menghindari kesalahan tersebut, diperlukan pendekatan multidisiplin, menggabungkan klinis, radiologi dan temuan patologis sebelum mencapai diagnosis definitif

Deklarasi Konflik Kepentingan

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan

DAFTAR PUSTAKA

1. Ardeshta DR, Cao T, Rodgers B, Onongaya C, Jones D, Chen W, et al. Recent advances in the diagnostic evaluation of pancreatic cystic lesions. *World J Gastroenterol*. 2022;28(6):624–34.
2. Brugge WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(4):375–88.
3. Gupta A, Chennatt JJ, Mandal C, Gupta J, Krishnasamy S, Bose B, et al. Approach to Cystic Lesions of the Pancreas: Review of Literature. *Cureus*. 2023;15(3):1–13.
4. Abdelkader A, Hunt B, Hartley CP, Panarelli NC, Giorgadze T. Cystic lesions of the pancreas differential diagnosis and cytologic-histologic correlation. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(1):47–61.

5. Buerlein RCD, Shami VM. Management of pancreatic cysts and guidelines: what the gastroenterologist needs to know. *Ther Adv Gastrointest Endosc.* 2021;14:1–21.
6. Kim YS, Cho JH. Rare nonneoplastic cysts of pancreas. *Clin Endosc.* 2015;48(1):31–8.
7. Assarzagdegan N, Babanianmansour S, Shi J. Updates in the Diagnosis of Intraductal Neoplasms of the Pancreas. *Front Physiol.* 2022;13(March).
8. Viscosi F, Fleres F, Mazzeo C, Vulcano I, Cucinotta E. Cystic lymphangioma of the pancreas: A hard diagnostic challenge between pancreatic cystic lesions-review of recent literature. *Gland Surg.* 2018;7(5):487–92.
9. Chen D, Feng X, Lv Z, Xu X, Ding C, Wu J. Cystic lymphangioma of pancreas. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Jul;97(28):e11238. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201807130-00008>
10. Jiang T, Jin X, Li G. Lymphangioma of the pancreas: A case report. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2024;115(January):109233. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2024.109233>
11. Zain L, Sweity R, Alshawwa K, Bannoura S, Jaber B, Abu-Zaydeh O. Pancreatic duplication cyst misdiagnosed as distal pancreatic tumor: A case report and surgical approach. *Front Surg.* 2023;10(March):3–8.
12. Mateo M del CG, Forner EM, Ortí LSO, Izquierdo AF. Foregut cystic malformations in the pancreas. Are definitions clearly established? *J Pancreas.* 2011;12(4):420–4.
13. Lee SE, Choi YS, Hong SU, Oh HCh, Lee ES. Dermoid cyst of the pancreas: A rare cystic neoplasm. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2015;17:72–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.10.026>
14. Kola A, Singh S. Dermoid cyst of pancreas: A report of an unusual case. *Int J Hepatobiliary Pancreat Dis.* 2022;8(2):1–3.
15. Li Y, Zhu Z, Peng L, Jin Z, Sun L, Song B. The pathological features and prognoses of intraductal papillary mucinous neoplasm and mucinous cystic neoplasm after surgical resection: a single institution series. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):1–9.
16. Stark A, Donahue TR, Reber HA, Joe Hines O. Pancreatic cyst disease a review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(17):1882–93.
17. Triantopoulou C, Gourtsoyianni S, Karakaxas D, Delis S. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: A Challenging Diagnosis. *Diagnostics.* 2023;13(12).
18. Castellano-Megías VM. Pathological features and diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6(9):311.
19. Recine M, Kaw M, Evans DB, Krishnamurthy S. Fine-Needle Aspiration Cytology of Mucinous Tumors of the Pancreas. *Cancer.* 2004;102(2):92–9.
20. WHO. The WHO Classification of Tumours 5th ed Digestive System Tumours. 2019.
21. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, et al. Mucinous Cystic Neoplasm of the Pancreas is Not an Aggressive Entity. *Ann Surg.* 2008;247(4):571–9.
22. Oase, MS, PA-C K, Meguid, DNP, ACNP C, Oba A, H. Al-Musawi, MD, MSc, FIBMS-CTV, FRCS (Glasg) M, Sheridan, MD A, Norris, MD E, et al. Solid Pseudopapillary Neoplasm: A Single Institutional Case Series of a Rare Pancreatic Tumor. *J Adv Pract Oncol.* 2022;13(5):497–505.
23. Park M, Lee J, Kim Y, Yi KS, Cho BS, Choi CH, et al. Pancreatic serous cystic neoplasm mimicking intraductal papillary mucinous neoplasm: Two case reports and literature review. *Med.* 2023;102(5):E32820.
24. Charville GW, Kao CS. Serous neoplasms of the pancreas a comprehensive review. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(9):1134–40.
25. Youn SY, Rha SE, Jung ES, Lee IS. Pancreas ductal adenocarcinoma with cystic features on cross-sectional imaging: Radiologic-pathologic correlation. *Diagnostic Interv Radiol.* 2018;24(1):5–11.

