

# Nilai Numerik Sitomorfometri Keliling dan Densitas Inti pada Fibroadenoma, Karsinoma Duktus dan Karsinoma Lobular Payudara

Fitriani Lumongga, Nadjib D. Lubis, Delyuzar

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara  
Medan

## ABSTRAK

### Latar Belakang

Pemeriksaan sitologi biopsi aspirasi jarum halus penting dalam diagnosa preoperatif lesi payudara. Sampai saat ini interpretasi sediaan sitologi sering bersifat subjektif. Untuk mendapatkan diagnosa yang lebih objektif, diperlukan aplikasi tambahan dengan menggunakan komputer melalui *images analysis*. Morfometri yang dilakukan dengan komputerisasi dan analisa gambar dapat digunakan untuk menghitung ukuran sel, seperti keliling inti (perimeter) dan densitas inti.

### Tujuan

Tujuan studi ini membandingkan ukuran perimeter dan densitas inti antara fibroadenoma, karsinoma duktus dan karsinoma lobular payudara dengan menggunakan *image analysis*.

### Bahan dan Cara

Penelitian menggunakan studi potong lintang dengan jumlah sampel 10 pada setiap kelompok. Sediaan hasil biopsi aspirasi diwarnai *Diff-Quik* dan dilakukan pengukuran morfometri dengan pewarnaan *Fuelgen*. Penilaian morfometri inti menggunakan *MCID Analysis software* pada 50 sel tiap slide dan dinyatakan dengan angka yang dapat dipindahkan ke dalam bentuk histogram. Perbedaan beberapa variabel diuji statistik dengan tes *Bonferroni*

### Hasil

Rata-rata keliling inti fibroadenoma mammae: 0,513  $\mu\text{m}$ , karsinoma duktus : 0,887  $\mu\text{m}$ , karsinoma lobular: 0,634  $\mu\text{m}$ . Rata-rata densitas inti fibroadenoma 0,45006: Relative optical density (ROD) dan karsinoma duktus: ROD. 0,5338

### Kesimpulan

Pada hasil penelitian terdapat perbedaan rata-rata keliling inti pada lesi fibroadenoma, karsinoma duktus dan karsinoma lobular payudara serta terdapat perbedaan densitas inti lesi payudara fibroadenoma dan karsinoma duktus dengan menggunakan pewarnaan *Fuelgen*.

**Kata kunci** : perimeter, densitas, fibroadenoma, karsinoma duktus dan lobular

## ABSTRACT

### Background

Fine needle biopsy aspiration cytology is an important preoperative diagnostic procedure in breast lesions. In the mean time cytology interpretation is subjective. To obtain an objective diagnostic result, it is necessary to use a computerized image analysis. A computerized morphometry and image analysis can be used to measure quantity of cell size such as nuclei perimeter and density.

### Aim

The aim of this study was differentiate cells of fibroadenoma mammae, ductal carcinoma and lobular carcinoma of the breast using image analysis by measuring the nuclear perimeter ( $\mu\text{m}$ ) and density Relative optical density (ROD) of nuclei.

### Material and Method

This is a cross sectional study to evaluate cytomorphometry ratio on nuclei perimeter and density. Sample size for each group is 10. Biopsy aspiration preparation is stained with Diff Quik and with Fuelgen for quantity of morphometry Then we choose 50 cells from each case randomizely and assess the mean density of nuclei Evaluation of nuclei image analysis use the MCID Analysis software presented in numeric data and transformed into histogram. The difference between several variable were analyzed by Bonferroni test.

### Results

Mean nuclei perimeter in fibroadenoma is 0,5132  $\mu\text{m}$ , in ductal carcinoma is 0,887  $\mu\text{m}$ , in lobular carcinoma is 0,634  $\mu\text{m}$  respectively in fibroadenoma, ductal carcinoma and lobular carcinoma. Mean nuclei density in fibroadenoma is 0,5338 ROD and in ductal carcinoma is 0,45006 ROD.

### Conclusion

There are significant differences between nuclear perimeter and densities of nuclei of fibroadenoma, ductal carcinoma and lobular carcinoma. Nuclear perimeter of ductal carcinoma are larger than lobular carcinoma and fibroadenoma lesions and densites of fibroadenoma are higher than ductal carcinoma .

**Key Words**: perimeter, density, fibroadenoma mammae, ductal carcinoma, lobular carcinoma

**PENDAHULUAN**

Sitologi biopsi aspirasi jarum halus merupakan suatu metode penting dalam mendiagnosa dan penatalaksanaan lesi payudara yang teraba. Biopsi aspirasi jarum halus sampai saat ini tetap diperlukan karena prosedurnya sederhana, cepat, biaya yang murah dan relatif non invasif.<sup>1-6</sup>

Selama ini interpretasi sediaan patologi anatomik sering bersifat subjektif, sehingga dalam pelaporan hasil pembacaan morfologi sediaan patologi sangat bergantung pada pengalaman maupun tingkat keahlian dari para ahli patologi anatomik. Untuk mendapatkan diagnosa yang lebih akurat, aplikasi analisa gambar dengan menggunakan komputer melalui perangkat lunak merupakan alat bantu yang dibutuhkan untuk menilai morfologi sel.<sup>7-10</sup>

Dengan analisa gambar kita dapat melakukan morfometri lebih objektif. Morfometri merupakan cabang ilmu matematika, dimana luas dan volume dari satu objek (ruang tiga dimensi) dapat diukur, walaupun informasi yang diketahui hanya 2 dimensi. Morfometri yang dilakukan dengan sistem komputer dan analisa gambar dapat digunakan untuk menghitung kuantitas sel, seperti: ukuran inti, keragaman bentuk inti, tekstur kromatin inti, keliling inti maupun kepadatan kromatin. Penilaian gambaran inti dinyatakan dalam angka yang dapat diulang kembali penghitungannya yang kemudian dipindahkan ke dalam bentuk histogram.<sup>11,12,13</sup>

Morfometri yang dilakukan pada sediaan sitologi dengan pewarnaan *Fuelgen* akan memberikan hasil yang lebih baik oleh karena keseluruhan inti lebih mudah dilihat dan segmentasi inti lebih mudah dilakukan serta mempunyai latar belakang yang homogen.<sup>14,15</sup>

Inti sel memiliki struktur yang heterogen, yaitu terdiri dari nukleolus, kromatin inti yang tersebar memberikan gambaran titik-titik hitam yang padat. Pada bidang patologi anatomik ketidakteraturan dari kromatin inti sangat berperan dalam menentukan diagnosa. Nilai dari ketidakteraturan inilah yang harus diukur dengan dimensi fraktal. Einstein dkk. melakukan studi mengenai aplikasi fraktal dalam membedakan sel-sel epitel payudara jinak dengan ganas. Morfometri sangat membantu dalam menegakkan diagnosis pada lesi payudara sehingga terdapat standar dan parameter yang lebih jelas dalam menentukan lesi yang

jinak, ganas maupun displasia.<sup>16,17,18</sup> Pada penelitian ini dilakukan morfometri terhadap inti sel dari lesi jinak dan ganas.

**METODE**

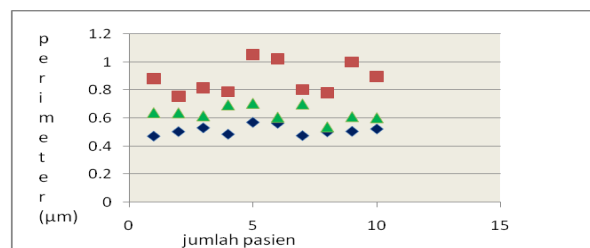
Penelitian potong lintang ini menggunakan sampel sitologi biopsi aspirasi jarum halus yang terdiri dari 10 kasus fibroadenoma, 10 kasus karsinoma duktus dan 10 kasus karsinoma lobular payudara. Sediaan diwarnai dengan pewarnaan *DiffQuik* dan *Fuelgan*. Slide difoto dengan lebar 640 pixel, panjang 480 pixel. Foto tersebut dicetak dengan ukuran gambar dengan lebar 16,93 cm, panjang 12,7 cm dengan resolusi 96 pixel/inci. Gambar dibuat dalam format Tiff dan diukur keliling (perimeter) intinya ( $\mu\text{m}$ ) dan densitas-ROD (*Relative optical density*) pada masing-masing kasus dengan mengukur 50 sel pada setiap kasus.

**HASIL**

Rata-rata keliling inti sel pada sediaan sitologi fibroadenoma 0,513  $\mu\text{m}$ , karsinoma duktus 0,877  $\mu\text{m}$  dan karsinoma lobular 0,634  $\mu\text{m}$ , seperti yang terlihat pada tabel 1 dan gambar 1.

**Tabel 1.** Nilai rata-rata keliling inti sel pada sediaan sitologi fibroadenoma, karsinoma duktus dan karsinoma lobular payudara

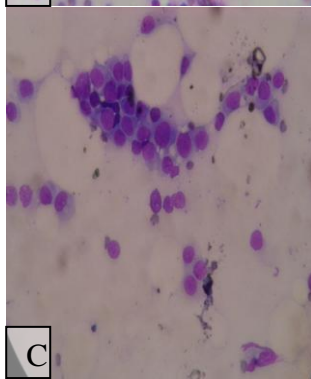
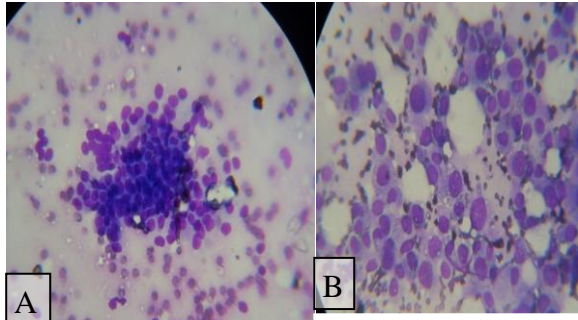
Kasus	Jumlah	Rata-rata keliling inti (perimeter) ( $\mu\text{m}$ )
Fibroadenoma mammae	10	0,5132
Karsinoma duktus	10	0,877
Karsinoma lobular	10	0,634



Keterangan

Warna biru : fibroadenoma mammae. Warna merah : karsinoma duktal invasif. Warna hijau : karsinoma lobular

**Gambar 1.** Sebaran nilai rata-rata keliling inti sel pada sitologi fibroadenoma mammae, karsinoma duktus dan karsinoma lobular payudara.

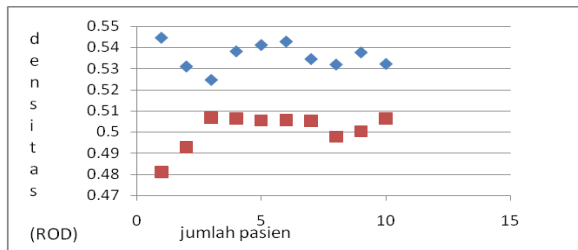


**Gambar 2.** Sitologi biopsi aspirasi jarum halus pada fibroadenoma payudara, Karsinoma duktus payudara dan karsinoma lobular payudara (Diff-Quik, pembesaran asli 400 x). (A). Fibroadenoma mammae, (B) Karinoma duktus payudara, dan (C) Karsinoma lobular payudara.

Rata-rata densitas inti pada fibroadenoma adalah 0,45006 ROD dan karsinoma duktus adalah 0,53380 ROD, seperti yang terlihat pada tabel 2 dan grafik 2

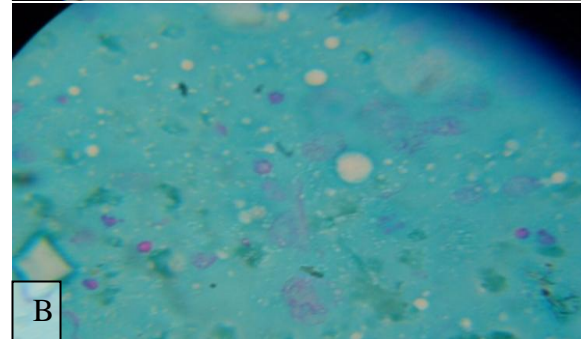
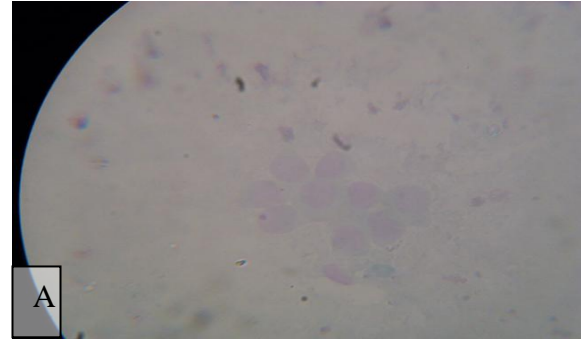
**Tabel 2.** Nilai rata-rata densitas inti pada sediaan sitologi fibroadenoma mammae dan karsinoma duktus payudara

Diagnosa	Kasus	Rata-rata
Fibroadenoma mammae	10	0,45006
Karsinoma .Duktus	10	0,53380



**Keterangan**  
 warna biru : karsinoma duktus. Warna merah : fibroadenoma mammae

**Gambar 3.** Sebaran nilai rata-rata densitas inti sel pada sitologi fibroadenoma dan karsinoma duktus payudara



**Gambar 4.** Sitologi biopsi aspirasi jarum halus fibroadenoma payudara (A) dan pada Karsinoma duktus payudara (B). (Fuelgen staining, pembesaran asli 1000x)

Dari kedua data keliling inti dan densitas inti dilakukan uji Bonferroni dan hasilnya nilai  $P < 0,05$  sehingga hipotesa nol ditolak. Maka disimpulkan bahwa ada perbedaan keliling inti pada fibroadenoma, karsinoma duktus dan karsinoma lobular payudara serta ada perbedaan densitas inti pada fibroadenoma dan karsinoma duktus.

**PEMBAHASAN**

Pada beberapa penelitian menunjukkan terdapatnya hubungan antara parameter patologi pada karsinoma payudara duktus dengan morfometri inti. Menurut Bhattacharjee dkk, terdapat perbedaan nilai rata-rata ukuran inti antara duktus yang normal dan yang mengalami kelainan. Pada penelitian menunjukkan perbedaan ukuran rata-rata keliling inti antara fibroadenoma, karsinoma duktus dan karsinoma lobular payudara.

Dalam menegakkan diagnosa secara sitologi melalui morfometri, penilaian tekstur kromatin merupakan salah satu kriteria utama. Pada saat ini penilaian tekstur kromatin inti merupakan pemeriksaan yang dapat diulang dan

digunakan untuk diagnosa yang rutin (Einstein dkk., 1997)<sup>16,17</sup> Gambaran kromatin inti yang tersebar tidak merata merupakan salah satu petunjuk yang kuat untuk keganasan sel. Dengan pewarnaan Fielgen, struktur kromatin dapat dibedakan dengan melihat proporsi dari kromatin yang terkondensasi dengan yang tidak terkondensasi, tergantung pada penyerapan molekul zat warna terhadap substratnya. Pada analisa gambar dilakukan penilaian kuantitasi terhadap derajat kepadatan kromatin (densitas) pada sejumlah sel dan kemudian diukur densitas warna merah-ungu yang tampak pada sedimen sitologi tersebut. Pewarnaan Fielgen untuk menilai kandungan DNA melalui pengukuran densitas menunjukkan hasil bahwa gambaran densitas yang lebih tinggi atau lebih gelap ternyata semakin menunjukkan gambaran inti yang aneuploidi, oleh karena kromatin inti bisa menyerap warna dengan baik dengan pewarnaan ini<sup>14,15</sup>.

Zat warna pada densitas akan semakin meningkat sesuai dengan konsentrasi substratnya. Hubungan ini sesuai dengan hukum *Beer Lambert*. Pada kasus karsinoma duktus payudara terlihat bahwa densitas meningkat karena jumlah DNA pada kasus keganasan juga meningkat.<sup>7,8</sup>

Einstein dkk., 1998, analisa terhadap tekstur kromatin inti/densitas inti dapat digunakan untuk membantu mendiagnosa kasus malignansi pada aspirasi jarum halus pada spesimen tumor payudara.<sup>16,17,18</sup>

### KESIMPULAN

Pada morfometri keliling inti sel terlihat inti sel yang ganas mempunyai ukuran yang lebih besar bila dibanding dengan inti sel yang jinak, sedangkan inti karsinoma lobular mempunyai keliling inti yang lebih kecil dibanding dengan karsinoma duktus.

Densitas inti pada sel ganas mempunyai nilai yang lebih tinggi dibandingkan dengan sel jinak, hal ini sesuai dengan teori bahwa pada karsinoma payudara densitas dari inti sel meningkat karena jumlah DNA pada keadaan keganasan juga meningkat.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Orell S, Lindholm K. Breast. In: Fine Needle Aspiration Cytology. 4<sup>th</sup> Ed. Churchill Livingstone, 2005: p.197-209.

2. Rosen PP. Invasive duct carcinoma. In: Rosen's Breast Pathology. 2<sup>nd</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins;2001:p.325-56.
3. Schnitt SJ, Mills RR. et.al., The Breast. In: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 4<sup>th</sup> Ed. Vol.I, Lippincott Williams and Wilkins; 2004: p.330-60
4. Ellis SO, Schnitt SJ. et.al., Invasive breast carcinoma. In: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genitalia Organ. IARC Press, Lyon;2003: p.13-25, 67-9.
5. Bellocq JP, Margo G. Fibroepithelial tumors. In: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of The Breast and Female Genitalia Organ, IARC Press, Lyon;2003: p:99-100
6. Koss LG. The Breast. In: Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases, 5<sup>th</sup> Ed. Vol. II, Lippincott Williams & Wilkins; 2006: p.1081-84, 1097-8, 1104-15.
7. Gil J, Wu H. Image analysis and morphometry in the diagnosis of breast cancer. In: Microscopy Research and Technique. 2002;59:109-18.
8. Gil J, Wu H. Application of image analysis to anatomic pathology: Realities and promises. in cancer investigation. J Pathol. 2003;21: 950-9
9. Ashraf H. Quantitative nuclear morphometry by image analysis for prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer Epid & Prevent, 2001;10: 249-59.
10. Beil M, Paoulou I. A dual approach to structural texture analysis in microscopic cell images. Downloaded from: <http://www.sciencedirect.com/science>, 20 March 2000.
11. William HW. Importance of nuclear morphology in breast cancer prognosis. Clin Cancer 1999;5:3542-48.
12. Andrew JE, Detrended fluctuation analysis of chromatin texture for diagnosis in breast cytology, Fraktals. World Scientific Publishing Company, Vol .9 (4);2001:p.1-7.
13. Hoon PT. Correlation of nuclear morphology with pathologic parameters in ductal carcinoma in situ of the breast. Mod Pathol 2001;14:937-41.
14. Bartels PH, Koss LG. Digital analysis of cells and tissues. In: Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases, 5<sup>th</sup> Ed. Vol.II,

- Lippincott Williams & Wilkins; 2006: p:1681-90.
15. Boon ME. Standarization and quantitation of diagnostic staining in cytology, Coulomb Press Leyden;1986:p.21-2.
  16. Einstein AJ, Wu H, Fraktal characterization of chromatin appearance for diagnosis in breast cytology. Downloaded from: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract> , 2 March 1998
  17. Bauer W. Cancer detection via determination of fraktal cell dimation, Downloaded from : <http://www.pa.msu.edu/~bauer/cancer/cancer.pdf>.
  18. Moore GW, Berman JJ. Fraktal dimension for pathology images, a repeatable and quantitative measurement of nuclear rim irregularity. In: U. S. Government Work, Presented at the 1994 meeting of the American Society of Clinical Pathology, Washington. DC, Am J Clin Pathol. 1994; 102:538.