

Perbedaan Ekspresi PTEN pada Endometrium Normal, Hiperplasia Endometrium dan *Endometrioid Carcinoma*

Suhaili, Heni Maulani, Aida Farida

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Palembang

ABSTRAK

Latarbelakang

Hiperplasia endometrium merupakan lesi prekursor terjadinya karsinoma endometrium terutama jenis *endometrioid carcinoma*. Patogenesis karsinoma endometrium dan perubahan dari normal menjadi keganasan melibatkan banyak kelainan molekular termasuk PTEN gen penghambat tumor. Hipotesis kami adalah terdapat perbedaan ekspresi PTEN pada hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma* dengan endometrium normal fase proliferasi.

Metode

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *case control*. Sampel adalah jaringan endometrium berasal dari kuretase, biopsi dan histerektomi. Sampel dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok kontrol yaitu endometrium normal fase proliferasi 25 sampel, dan kelompok kasus terdiri dari 25 endometrium hiperplasia dan 25 *endometrioid carcinoma*. Sampel dilakukan pulasan imunohistokimia dengan antibodi monoklonal PTEN. Imunoreaktivitas PTEN di skor secara semikuantitatif yang dilihat dari persentase luas area dan intensitas pulasan. Perbedaan ekspresi PTEN dianalisa dengan SPSS versi 19.0.

Hasil

Tidak ada perbedaan yang bermakna pada ekspresi PTEN antara kelompok kasus dengan kontrol berdasarkan luas area dan intensitas pulasan. Penurunan intensitas ekspresi PTEN terlihat pada mayoritas kasus hiperplasia atipik dan *endometrioid carcinoma* dibandingkan dengan endometrium fase proliferasi. Terlihat kecenderungan intensitas ekspresi PTEN menurun pada hiperplasia endometrium atipik dibandingkan hiperplasia endometrium non atipik.

Kesimpulan

Intensitas pulasan PTEN pada endometrium hiperplasia atipik cenderung lebih menurun dibandingkan hiperplasia non atipik. Hiperplasia atipik yang merupakan lesi prekursor terjadinya *endometrioid carcinoma*. Hal ini mengindikasikan kemungkinan besar mutasi PTEN mempunyai peranan penting pada patogenesis karsinoma endometrium.

Kata kunci: *endometrioid carcinoma*, endometrium normal proliferasi, hiperplasia endometrium, PTEN.

ABSTRACT

Background

Endometrial hyperplasia is a precursor lesion of endometrial adenocarcinoma particularly endometrioid carcinoma. The pathogenesis of endometrial carcinoma is complex and involves many molecular disruptions including a tumor suppressor gene PTEN. We hypothesize that a difference PTEN expression among endometrial hyperplasia and endometrioid carcinoma compared to normal endometrial proliferative phase.

Methods

A case control study was performed. The samples of endometrial tissues were obtained by curettage, biopsy and hysterectomy, then divided into controls (25 of normal endometrial proliferative phase) and group of cases (25 of endometrial hyperplasia and 25 of endometrioid carcinoma). All samples were stained by immunohistochemistry using PTEN monoclonal antibody. Immunoreactivity was scored semi quantitatively by considering the percentage of areas and intensity of staining. Statistical analysis was conducted by using SPSS version of 19.0.

Results

A decrease in intensity of PTEN expression was seen in the majority of cases of atypical hyperplasia and endometrioid carcinoma compared to those in the control group. Statistical analyses of PTEN expression corresponding to percentage areas and intensity of staining revealed no significant difference among group of cases and control. Interestingly, intensity of PTEN expression of atypical hyperplasia decreased in comparison to endometrial hyperplasia without atypia.

Conclusion

The intensity of PTEN expression of endometrial hyperplasia with atypia, a precursor lesion of endometrial carcinoma tends to be lower than those of endometrial hyperplasia without atypia suggesting that PTEN mutation was most likely has a major role in pathogenesis of endometrioid carcinoma.

Key words: endometrial hyperplasia and endometrioid carcinoma, normal endometrial proliferative phase.

PENDAHULUAN

Karsinoma endometrium adalah keganasan yang menempati urutan pertama pada saluran genitalia wanita di negara-negara maju, dan penyebab penyakit kedua pada negara-negara berkembang.¹ Sampai saat ini di Indonesia belum ada data prevalensi mengenai karsinoma endometrium khususnya *endometrioid carcinoma* sedangkan data rekam medis di Sentra Diagnostik Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Oktober 2014 sampai 31 Oktober 2016 dijumpai karsinoma endometrium jenis *endometrioid carcinoma* dengan angka insidensi kejadian sekitar 1,06%.²

Karsinoma endometrium diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu tipe 1 dan tipe 2 berdasarkan morfologi, kelainan genetika dan perilaku klinis. Tipe 1 karsinoma endometrium berhubungan dengan paparan estrogen yang dalam perkembangannya menjadi *endometrioid carcinoma* didahului lesi prekursor hiperplasia endometrium. Tipe 2 tidak berhubungan dengan estrogen, dalam perkembangannya menjadi tipe serous atau *clear cell* dimulai dari atrofi endometrium.³

WHO tahun 2014 dan *International Agency for Research on Cancer* (IARC) telah mengklasifikasikan hiperplasia endometrium menjadi dua bagian yang lebih sederhana menggantikan empat klasifikasi endometrium sebelumnya yang dilihat dari kepadatan arsitektur kelenjar (simpleks/kompleks) dan derajat inti (atipik/non atipik), menjadi hiperplasia non atipik dan hiperplasia atipik atau *endometrioid intraepithelial neoplasia* (EIN) yang ditegakkan berdasarkan gen klonal, morfometri dan resiko terjadinya karsinoma.⁴ *Endometrioid carcinoma* endometrium adalah varian dari adenokarsinoma endometrium. Perkembangan kanker ini diawali lesi premaligna dari hiperplasia endometrium non atipik menjadi hiperplasia atipik dan akhirnya menjadi *endometrioid carcinoma*.^{5,6} Diagnosis hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma* pada sebagian kasus dapat segera dinilai tanpa kesulitan berdasarkan penilaian histopatologi menggunakan pewarnaan hematoksilin eosin. Namun ada beberapa kasus yang sulit untuk didiagnosis secara histopatologi karena adanya gambaran morfologi yang tumpang tindih antara hiperplasia atipik dengan *endometrioid carcinoma* terutama

derajat 1, dan hal ini dapat menyebabkan *over-diagnosis* bagi seorang patolog.⁶⁻⁸

Dalam kasus hiperplasi non atipik, pengobatan yang direkomendasikan adalah terapi progestin, sedangkan pada pasien dengan hiperplasia atipik, histerektomi adalah rekomendasi. Jika kondisi pasien masih muda dan masih ingin mempunyai keturunan, terapi dosis tinggi progestin dapat dianggap sebagai pilihan.⁹

Endometrioid carcinoma memiliki berbagai macam gangguan genetik, termasuk PTEN, KRAS, β -catenin, *microsatellite instability* dan lain-lain.^{5,10} Saat ini PTEN adalah gen penghambat tumor yang paling sering berubah pada *endometrioid carcinoma*, yang berlokasi pada kromosom 10q23 yang menyandi asam amino 403 protein PTEN (47 kDa). Perubahan tersering PTEN melalui delesi dan/atau inaktivasi. Gen ini menyandi suatu fosfatase dengan spesifitas lemak dan protein. Hilangnya aktivasi PTEN pada lipid dan aktifitas protein fosfat dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang menyimpang, sehingga terjadi peningkatan proliferasi sel dan penurunan apoptosis. Inktivasi PTEN dijumpai pada 13-55% hiperplasia endometrium premaligna dan 34%-80% *endometrioid carcinoma*. Pengamatan terakhir mengisyaratkan bahwa hilangnya ekspresi PTEN mungkin merupakan tahap awal dalam karsinogenesis terjadinya *endometrioid carcinoma*.¹¹⁻¹³

Pada penelitian ini kami menggunakan metode imunohistokimia untuk menilai perbedaan ekspresi PTEN pada hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma* dibandingkan dengan endometrium normal fase proliferasi

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan kasus kontrol. Sampel penelitian berasal dari endometrium yang didapatkan dari histerektomi, biopsi dan kuretase yang didiagnosis secara histopatologi sebagai endometrium normal fase proliferasi, hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma* yang berasal dari arsip preparat HE dan blok parafin periode 1 Oktober 2014 sampai 31 Oktober 2016.

Dalam kurun waktu tiga tahun, didapatkan 334 kasus dari jaringan endometrium yang berasal dari endometrium normal fase proliferasi, hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma*. Fiksasi jaringan yang jelek atau kurang baik, kualitas blok parafin yang tidak

baik, dan gambaran histomorfologis preparat HE yang menunjukkan tanda-tanda kerusakan sel (nekrosis dan lisis) dikeluarkan dari penelitian. Bagian yang paling representatif digunakan untuk analisis imunohistokimia berjumlah 75 sampel, masing masing terdiri dari 25 sampel kelompok kontrol endometrium fase proliferasi dan kelompok kasus 25 sampel hiperplasia endometrium (12 kasus hiperplasia non atipik dan 13 kasus hiperplasia atipik) dan 25 sampel kasus *endometrioid carcinoma*.

Pulasan imunohistokimia PTEN menggunakan *Rabbit Anti-Human PTEN Monoclonal Antibody (clone SP170)* yang tercatat positif berwarna coklat pada inti sel dan atau sitoplasma di kelenjar endometrium normal atau sel tumor. Imunoreaktivitas dinilai secara semikuantitatif dengan melihat luas area yang terpulsa dan intensitas pulasan. Luas area pulasan dengan nilai atau skor negatif (0) jika $\leq 10\%$, +1 jika 10-50% dan +2 jika $\geq 50\%$. Intensitas pulasan PTEN dinilai dari 0 (absent) tidak terpulsa, +1 coklat muda, +2 coklat tua.^{1,5,6}

Analisa Data

Uji statistik yang digunakan adalah *chi-square* dan bila syarat uji *chi-square* tidak terpenuhi, digunakan uji alternatif *Fisher's exact* dan Kolmogorov Smirnov, untuk melihat perbedaan ekspresi PTEN pada endometrium normal fase proliferasi, hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma* dengan menggunakan SPSS versi 19.0 dan nilai P dianggap bermakna bila $< 0,05$. Sedangkan untuk melihat hubungan besarnya kekuatan antara faktor resiko dengan kasus dipakai rasio odds (RO). Selain itu distribusi umur akan dinilai secara deskriptif dan hasilnya disajikan dalam bentuk tabulasi.

HASIL

Distribusi sampel berdasarkan usia

Distribusi sampel berdasarkan usia terlihat pada Tabel 1. Usia termuda kelompok kontrol endometrium fase proliferasi berusia 26 tahun dan usia tertua 57 tahun dengan rerata 41,76 tahun dengan kelompok usia terbanyak 40-50 tahun sebanyak 11 orang (44%). Usia termuda penderita kelompok kasus hiperplasia endometrium 26 tahun dan usia tertua 57 tahun dengan rerata 42,48 tahun dengan kelompok usia terbanyak 40-50 tahun 15 orang (60%). Usia termuda kelompok kasus *endometrioid carcinoma* adalah 35 tahun dan tertua 66 tahun dengan rerata usia

51,48 tahun dengan kelompok usia terbanyak 51-60 tahun sebanyak 9 orang (36%).

Tabel 1. Distribusi usia pada endometrium normal, hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma*.

Usia (tahun)	Kelompok kontrol		Kelompok kasus		Total
	Fase proliferasi		Hiperplasia	Karsinoma	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
≤ 39	10 (40%)	7 (28%)	5 (20%)	22 (29,3%)	
40-50	11 (44%)	15 (60%)	5 (20%)	31 (41,3%)	
50-60	4 (16%)	3 (12%)	9 (36%)	16 (21,3%)	
≥61	0 (0%)	0 (0%)	6 (24%)	6 (8%)	
Total	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	75 (100%)	

Ekspresi PTEN berdasarkan luas area yang terpulsa.

Dengan pengolahan data secara statistik dengan menggabungkan semua kelompok baik kelompok kontrol endometrium fase proliferasi, dan kelompok kasus hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma* didapatkan hasil sebagai berikut (Tabel 2). Pada kelompok kontrol endometrium fase proliferasi didapatkan skor +2 pada 25 kasus (100%). Sedangkan pada hiperplasia endometrium didapatkan skor +1 sebanyak 3 kasus (12%) dan skor +2 sebanyak 22 kasus (88%), dan pada *endometrioid carcinoma* didapatkan skor +2 sebanyak 24 kasus (96%) dan skor +1 sebanyak 1 kasus (5,3%). Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan ($p=0,736$) ekspresi PTEN pada hiperplasia endometrium normal fase proliferasi, hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma* berdasarkan luas area pulasan (Tabel 2).

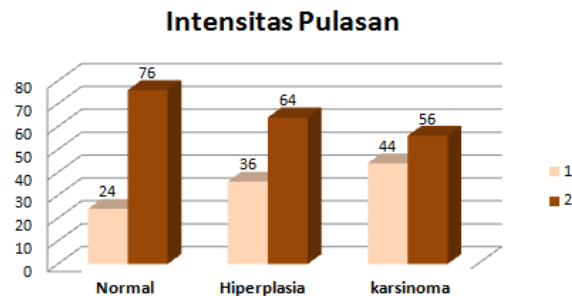
Tabel 2. Perbedaan ekspresi PTEN berdasarkan luas area pulasan.

Luas area	Kelompok kontrol		Kelompok kasus		Total	P value
	Fase proliferasi		Hiperplasia	Karsinoma		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
+1	0 (0%)	3 (12%)	1 (4%)	4 (5,3%)	0,736	
+2	25 (100%)	22 (88%)	24 (96%)	71 (94,7%)		
Total	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	75 (100%)		

Ekspresi PTEN berdasarkan intensitas pulasan.

Dengan pengolahan data secara statistik dengan menggabungkan semua kelompok baik kelompok kontrol endometrium normal fase proliferasi, dan kelompok kasus hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma* didapatkan hasil sebagai berikut (Gambar 1).

Endometrium fase proliferaatif didapatkan skor +1 pada 6 kasus (24%), skor +2 pada 19 kasus (76%), semuanya terekspresi positif. Intensitas pulasan PTEN pada hiperplasia endometrium menunjukkan skor +1 pada 9 kasus (36%), skor +2 pada 16 kasus (64%). Sedangkan pada *endometrioid carcinoma* intensitas pulasan PTEN menunjukkan skor +1 dijumpai pada 11 kasus (44%), dan skor +2 pada 14 kasus (56%). Hasil uji statistik *chi-square* didapatkan nilai $p\text{ value}=0,327$ ($p>\alpha$) artinya tidak ada perbedaan ekspresi berdasarkan intensitas pulasan pada endometrium normal fase proliferasi, hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma*.



Gambar 1. Diagram ekspresi PTEN pada endometrium normal fase proliferasi, hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma* berdasarkan intensitas pulasan.

Ekspresi PTEN pada hiperplasia endometrium berdasarkan luas area pulasan.

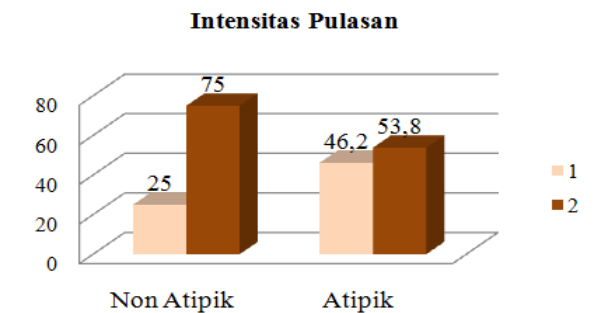
Penilaian skor ekspresi PTEN berdasarkan luas area yang terpulas pada kelompok kasus hiperplasia endometrium (Tabel 3) didapatkan hasil hiperplasia endometrium non atipik (12 kasus) dengan skor +2 pada 12 kasus (100%), tidak dijumpai skor +1 pada kasus ini, sedangkan pada hiperplasia endometrium atipik (13 kasus) dengan skor +2 pada 10 kasus (76,9%), skor +1 pada 3 kasus (23,1%). Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan ($p=0,247$) ekspresi PTEN pada kelompok kasus hiperplasia endometrium non atipik dan hiperplasia atipik (Tabel 3).

Tabel 3. Perbedaan ekspresi PTEN berdasarkan luas area pulasan.

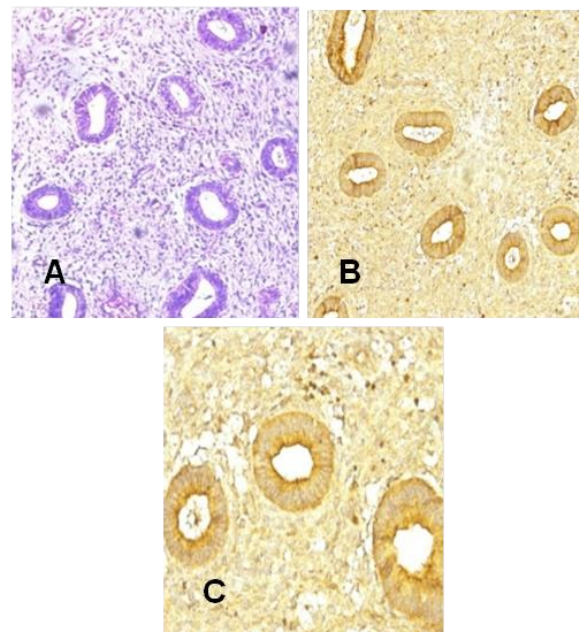
Luas area	Hiperplasia		Total	P value
	Non atipik n (%)	Atipik n (%)		
+1	0 (0%)	3 (23,1%)	3 (12%)	0,247
+2	12 (100%)	10 (76,9%)	22 (88%)	
Total	12 (100%)	13 (100%)	25 (100%)	

Ekspresi PTEN pada hiperplasia endometrium berdasarkan intensitas pulasan.

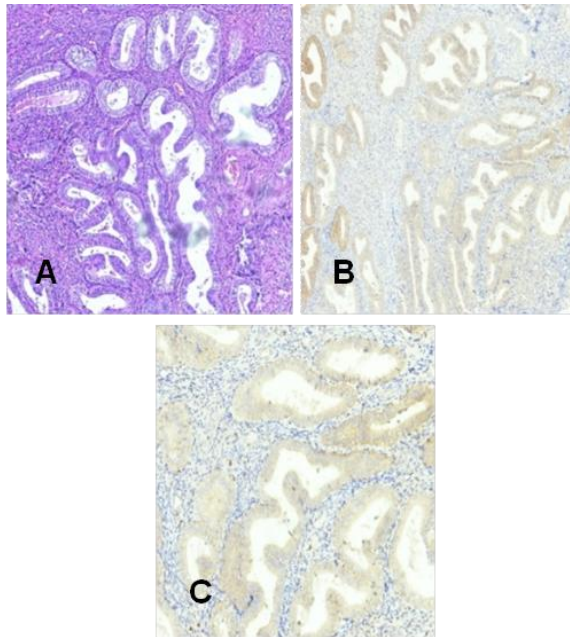
Seperti yang dapat dilihat pada gambar 2 didapat hiperplasia endometrium non atipik (12 kasus) dengan skor +2 berjumlah 9 kasus (75%), skor +1 berjumlah 3 kasus (25%). Sedangkan pada hiperplasia endometrium atipik (13 kasus) dengan skor +2 berjumlah 7 kasus (53,8%), skor +1 berjumlah 6 kasus (46,2%). Namun tidak ada perbedaan ekspresi hiperplasia endometrium non atipik dan hiperplasia atipik berdasarkan intensitas pulasan ($p=0,494$).



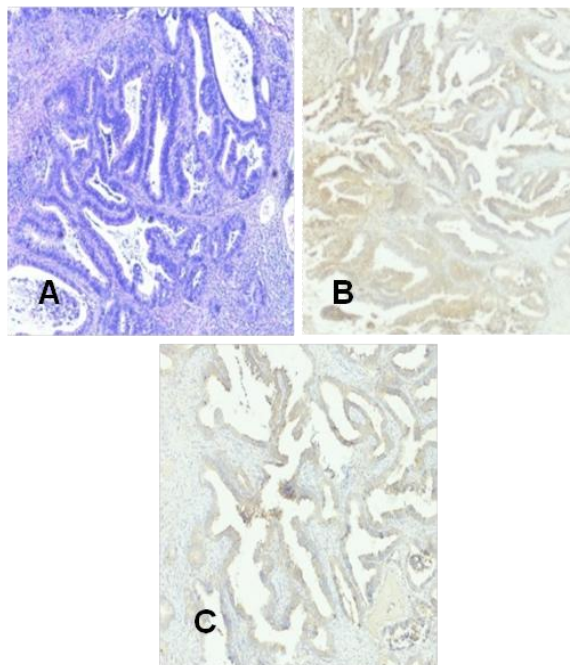
Gambar 2. Diagram ekspresi PTEN pada hiperplasia endometrium non atipik dan hiperplasia endometrium atipik berdasarkan intensitas pulasan.



Gambar 1. Hasil pewarnaan imunohistokimia PTEN pada endometrium normal fase proliferasi. A. Hematoksilin-Eosin (40x); B. PTEN (100x), luas +2; C. PTEN (200x), intensitas+2.



Gambar 2. Hasil pewarnaan imunohistokimia PTEN pada hiperplasia atipik. A. Hematoksilin-Eosin (100x); B. PTEN (100x), luas +2; C. PTEN (200x), intensitas +1.



Gambar 3. Hasil pewarnaan PTEN pada *endometrioid carcinoma grade 1*. A. Hematoksilin-Eosin (40x); B. PTEN (100x), luas +2; C. PTEN (100x), intensitas +1.

DISKUSI

Salah satu faktor resiko penderita hiperplasia endometrium adalah umur lebih dari 40 tahun. Faktor resiko lainnya hampir samadengan *endometrioid carcinoma* seperti obesitas, merokok, riwayat keluarga menderita kanker ovarium, kanker uterus, atau kolon, wanita yang tidak pernah melahirkan, usia pertama menstruasi, *polycystic ovary syndrome* dan mengkonsumsi estrogen tanpa progesteron.¹⁴ *Endometrioid carcinoma* paling banyak didiagnosa pada kelompok usia perimenopause dan postmenopause, rerata pada umur 50-70 tahun. Sekitar 10-15% *endometrioid carcinoma* terjadi pada pasien premenopause, hanya sekitar 2-5% berusia dibawah 40 tahun.¹⁵

Pada penelitian ini perbedaan ekspresi PTEN pada kelompok kontrol endometrium fase proliferasi dengan kelompok kasus hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma*, yang dilihat dari luas area yang terpusas, dijumpai PTEN positif ditemukan pada semua endometrium proliferaatif. Mutter *et al.* melaporkan ekspresi PTEN pada siklus endometrium yang berbeda, menunjukkan fase proliferasi paling kuat terekspresi dengan PTEN dibandingkan dengan fase sekresi maupun fase menstruasi hal ini disebabkan adanya regenerasi lapisan fungsional endometrium selama fase proliferaatif, sehingga ekspresi PTEN menjadi luas baik di epitel maupun di stroma endometrium.^{6,16}

Pada penelitian ini tidak terjadi perbedaan ekspresi PTEN yang signifikan pada kelompok kontrol endometrium fase proliferasi dengan kelompok kasus hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma*, hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Cirpan T *et al.*¹⁷ yang menyatakan tidak ada perbedaan pewarnaan PTEN antara kelompok normal endometrium fase proliferasi, hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma* (p=0,342). Hal ini mungkin disebabkan patogenesis karsinoma endometrium dan lesi prekursornya adalah kompleks dan melibatkan banyak gangguan molekuler. Banyak mutasi yang terlibat pada *endometrioid carcinoma* selain PTEN, di antaranya adalah β -Catenin, MSI, KRAS, PIK3CA, yang masing-masing mempunyai jalur karsinogenesis yang berbeda-beda terhadap perkembangan karsinoma endometrium, khususnya jenis *endometrioid carcinoma*.^{5,10}

Pada penelitian yang melihat perbedaan ekspresi PTEN pada kelompok kontrol endometrium fase proliferasi dengan kelompok kasus hiperplasia endometrium dan *endometrioid carcinoma*, yang dilihat dari intensitas pulasan, dijumpai penurunan intensitas pulasan lebih banyak pada kelompok kasus *endometrioid carcinoma* dan hiperplasia endometrium bila dibandingkan kelompok kontrol endometrium proliferasi. Muter *et al.*¹² melaporkan pada penelitiannya terjadi penurunan ekspresi yang terlihat pada sebagian besar *endometrioid carcinoma* dan hiperplasia atipik, hal ini menunjukkan adanya mutasi PTEN dan mungkin sebagai tanda awal terjadinya karsinogenesis karsinoma endometrium.

Penelitian lainnya yang dilakukan Elwi *et al.*⁵, Gbelcova *et al.*¹⁸, Shawana *et al.*⁶, Sarmadi *et al.*¹⁹, El Maqoud *et al.*²⁰, Tantbirojn *et al.*¹, yang menyatakan terjadi penurunan atau hilangnya ekspresi PTEN yang banyak pada *endometrioid carcinoma* dibandingkan kelompok kontrol endometrium normal dan hiperplasia endometrium. Kapucuoglu *et al.*²¹ menyatakan bahwa mutasi dari PTEN sebagai gen penghambat tumor yang berpengaruh terhadap terjadinya hiperplasia endometrium sebesar 30-63%, hal ini diduga oleh adanya peningkatan mutasi yang terjadi selama sintesis DNA yang akan menghasilkan gambaran hiperplasia kompleks dengan struktur kelenjar yang lebih padat. Protein yang bermutasi ini mempunyai kontribusi tinggi sebesar 55% untuk menjadi progresif dari hiperplasia ke suatu karsinoma endometrium.

Pada penelitian yang membandingkan hiperplasia non atipik dengan hiperplasia atipik didapatkan penurunan baik dilihat dari luas area maupun intensitas pulasan pada hiperplasia atipik dibandingkan non atipik. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Tantbirojn *et al.*¹ yang menyatakan intensitas pewarnaan yang kuat (coklat tua) pada hiperplasia endometrium non atipik lebih banyak (70%) dibandingkan dengan yang atipik (30%). Penelitian Sarmadi *et al.*¹⁹ menunjukkan intensitas pewarnaan lebih tinggi pada hiperplasia endometrium non atipik dibandingkan hiperplasia endometrium atipik. Penelitian yang dilakukan oleh Mutter *et al.*¹² mengatakan kehilangan ekspresi PTEN di mulai pada tahap perkembangan karsinogenesis endometrium, yang di pengaruhi oleh paparan hormon estrogen dan

mungkin membantu untuk mendeteksi lesi prekanker pada tahap awal keganasan karsinoma endometrium. Penelitian yang dilakukan oleh Elwy *et al.*⁵ menunjukkan hasil positif 100% dengan area yang terpulas >50% pada endometrium non atipik, sedangkan pada hiperplasia endometrium atipik dengan area yang terpulas >50% menunjukkan hasil positif 40%, hal ini menunjukkan mutasi PTEN mungkin sudah mulai terjadi pada tahap awal perkembangan kanker endometrium.

KESIMPULAN

Penurunan intensitas ekspresi PTEN terlihat pada mayoritas kasus hiperplasia atipik dan *endometrioid carcinoma* dibandingkan dengan endometrium fase proliferasi. Fakta di atas menunjukkan mungkin adanya mutasi PTEN yang berperan dalam karsinogenesis endometrium. Intensitas pulasan PTEN pada endometrium hiperplasia atipik cenderung menurun dibandingkan hiperplasia non atipik. Hal ini mengindikasikan kemungkinan besar mutasi PTEN merupakan tanda awal terjadinya pada yang berperan dalam karsinogenesis karsinoma endometrium. Namun pada penelitian ini didapatkan penurunan ekspresi PTEN dijumpai sama banyak antara hiperplasia atipik dengan *endometrioid carcinoma* derajat 1, sehingga sulit mengatakan bahwa ekspresi protein PTEN dapat dipakai sebagai marker untuk membedakan ke dua lesi tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tantbirojn P, Triratanachat S, Trivijitsilp P, Niruthisard S. Detection of PTEN immunoreactivity in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *J Med Assoc Thai.* 2008; 91: 1161-5.
2. Data jumlah pasien tahun 2011-2015. Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Muhammad Hoesin Palembang Tahun 2016.
3. Banno K, Nogami Y, Kisu I, Megumi Y, Kiyoko U, Kenta M, *et al.* Candidate biomarkers for genetic and clinicopathological diagnosis of endometrial cancer. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 1212-37.
4. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH, Eng C, Katabuchi H, Konishi I, *et al.* Epithelial tumours and precursors. In World Health Organization Classification Tumours of

- Female Reproductive Organ. 4th edition. Lyon: IARC; 2014.
5. Elwy DA, Al-Aziz AM, El-Sheikh SA, Darweesh MF, Elyasergy. Expression of PTEN in endometrioid carcinoma, histopathological and immunohistochemical study. *World J Med Sci.* 2016; 13: 118-25.
 6. Shawana S, Kehar SI, Shaikh F. Differential expression of phosphatase and tensin homologue in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *J Pak Med Assoc.* 2014; 10: 1103-9.
 7. Lacey JV, Mutter GL, Ronnet BM, Loffe OB, Duggan MA, Rush B, *et al.* PTEN expression in endometrial biopsies a marker of progression to endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 2008; 68: 6014-20.
 8. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis carcinoma. *Mod Pathol.* 2000; 13: 309-27.
 9. Moore E, Shafi M. Endometrial hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Reprod Med.* Elsevier. 2013; 23: 88-93.
 10. Samarathai N, Hall K, Tien YI. Molecular profiling of endometrial malignancies. *Hindawi Pub Coop.* 2010; 1: 1-15.
 11. Kumar V, Cotran RS, Collins T. Female genital system and breast in *Robins Pathologic Basis of Disease*, 9th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2015.
 12. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Jennifer BK, Baak JA, Less JA, *et al.* Altered PTEN expression as diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Nat Cancer Inst.* 2000; 92: 924-31.
 13. Waite KA, Eng C. Review article, Protean PTEN: form and function. *Am J Hum Genet* 2002. pp 829-34
 14. Bohiltea RE, Ancar V, Cirstoiu MM, Radoi, Bohiltea LC, Furtunescu F. Project for the national program of early diagnosis of endometrial cancer. *J Med Life.* 2015; 8: 305-14.
 15. Goncharenko VM, Beniuk VA, Kalensk OV, Demchenko OM, Spivak MY, Bubnov RV. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. *The EPMA J.* 2013; 4: 1-20.
 16. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald, Kum JB, Eng C. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2000; 85: 2334-8.
 17. Cirpan T, Terek MC, Mgoyi I, Zekioglu O, Iscan O, Ozzaran A. Immunohistochemical evaluation of PTEN Protein in patients with endometrial intraepithelial neoplasia compared to endometrial adenocarcinoma and proliferative phase endometrium. *Eur J Gyn Oncol.* 2006; 27: 389-92.
 18. Gbelcova H, Bakes P, Priscakova P, Sisovsky V, Hojsikova I, Straka L, *et al.* PTEN sequence analysis in endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma in slovak women. *Hindawi Pub Corp.* 2015; 13: 1-7.
 19. Sarmadi S, Izadi NM, Sotoudeh, Tavangar SM. Altered PTEN expression; a diagnostic for differentiating normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Bio Med Central.* 2009; 25: 1-6.
 20. El-Maqsoud NA, El-Gelany S. Differential expression patterns of PTEN in cyclic, hyperplastic and malignant endometrium: its relation with ER, PR and clinicopathological parameters. *Nat Cancer Inst.* 2009; 21: 323-31.
 21. Kapucuoglu N, Aktepe F, Kaya H, Bircan S, Karahan N, Ciris M. Immunohistochemical expression of PTEN in normal, hyperplastic and malignant endometrium and its correlation with hormone receptors. *Pathol Res Prac.* 2007; 203: 153-62.