

Original Research Paper

STRATIFIKASI RISIKO HIPERPLASIA ENDOMETRIUM DAN KANKER ENDOMETRIUM TIPE ENDOMETRIOID BERDASARKAN FAKTOR DEMOGRAFI, GEJALA GINEKOLOGI DAN EKSPRESI BETA CATENIN

Aries Maulana¹, Rina Masadah¹, Berti Julian Nelwan^{1*}, Mahmud Ghaznawie¹, Upik Anderiani Miskad¹, Suryani Tawali²

¹Department of Pathology Anatomy, Faculty of Medicine Hasanuddin University, Indonesia

²Department of Family Medicine and Preventive Medicine, Faculty of Medicine Hasanuddin University, Indonesia

*Email Corresponding:

nelwanb@gmail.com

nelwanb@med.unhas.ac.id

Page : 282-292

Kata Kunci :

Hiperplasia Endometrium,
Karsinoma Endometrium Tipe
Endometrioid,
Beta Catenin

Keywords:

Endometrial Hyperplasia,
Endometrioid Endometrial
Carcinoma,
Beta Catenin

Published by:

Tadulako University,
Managed by Faculty of Medicine.
Email: healthytadulako@gmail.com
Phone (WA): +6285242303103
Address:
Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of
Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Studi ini menganalisis hubungan antara faktor demografi, gejala ginekologi, dan ekspresi β -catenin di endometrium untuk mengembangkan stratifikasi risiko hiperplasia dan karsinoma endometrium. Studi ini menemukan bahwa distensi perut berhubungan dengan derajat patologi yang buruk, sedangkan peningkatan usia dan perdarahan uterus berhubungan dengan karsinoma. Namun, ekspresi β -catenin tidak dikaitkan dengan derajat patologis atau karsinoma. Penelitian ini juga mengembangkan model stratifikasi risiko pohon keputusan yang mampu membedakan antara hiperplasia non-atipikal dan hiperplasia/karsinoma atipikal dengan sensitivitas 80–94,8% dan spesifisitas 40,6–60%. Hal ini menunjukkan bahwa model stratifikasi risiko merupakan alat yang menjanjikan untuk mengidentifikasi wanita yang berisiko terkena hiperplasia dan karsinoma endometrium.

ABSTRACT

The study analyzed the relationship between demographic factors, gynecological symptoms, and β -catenin expression in the endometrium to develop a risk stratification for endometrial hyperplasia and carcinoma. The study found that abdominal distension was associated with poor pathologic grade, while increased age and uterine bleeding were associated with carcinoma. However, β -catenin expression was not associated with pathologic grade or carcinoma. The study also developed a decision tree risk stratification model that was able to distinguish between non-atypical hyperplasia and atypical hyperplasia/carcinoma with a sensitivity of 80–94.8% and specificity of 40.6–60%. This suggests that the risk stratification model is a promising tool for identifying women at risk for endometrial hyperplasia and carcinoma.

PENDAHULUAN

Hiperplasia endometrium ditandai dengan peningkatan proporsi kelenjar terhadap stroma pada jaringan endometrium¹, yang pada kondisi tertentu dapat menyebabkan kanker endometrium. Stratifikasi hiperplasia endometrium didasarkan pada adanya inti atipikal² di mana bentuk atipikal dikaitkan

dengan risiko perkembangan kanker yang lebih tinggi³. Dalam studi kohort, kira-kira setelah 6 bulan didiagnosis menderita hiperplasia endometrium, sekitar 1,73% berkembang menjadi karsinoma namun risiko perkembangan dalam 20 tahun lebih rendah pada individu yang menderita hiperplasia endometrium non atipik dibandingkan dengan

individu yang menderita hiperplasia endometrium atipikal (5% berbanding 28%)^{4,5}.

Pada keadaan stadium lanjut (termasuk hiperplasia endometrium atipik dan karsinoma) memerlukan pengobatan agresif, termasuk histerektomi^{4,6}, sehingga menimbulkan masalah bagi mereka yang lebih memilih untuk mempertahankan kesuburan.

Stratifikasi risiko sederhana diperlukan untuk menyaring (*screening*) pasien dan secara efisien mengalokasikan dan memaksimalkan kinerja pemeriksaan yang diperlukan (termasuk biopsi untuk pemeriksaan patologis) karena sebuah penelitian di Korea menunjukkan perkembangan karsinoma endometrium di antara wanita dengan hiperplasia endometrium yang menjalani biopsi berulang⁷.

Stratifikasi risiko yang baik harus memiliki kinerja diagnostik yang lebih baik untuk mengurangi beban diagnosis yang tidak perlu dan pengobatan yang tidak tepat. Stratifikasi risiko dapat mencakup gejala demografi dan klinis yang berhubungan dengan karsinoma endometrium, serta biomarker darah dan pewarnaan imunohistokimia.

Usia, obesitas, dan penyakit kronis tertentu seperti diabetes dan hipertensi dikaitkan dengan karsinoma endometrium dan hiperplasia endometrium, khususnya di kalangan wanita Hispanik⁸ dan wanita Tiongkok⁹. Selain itu, paritas dikaitkan dengan risiko kanker endometrium yang lebih rendah¹⁰. Sebuah meta-analisis menunjukkan kemampuan diagnostik gejala ginekologi untuk membedakan kanker rahim. Sensitivitas dan spesifisitas penggunaan gejala ini lebih rendah dari 70%, kecuali untuk perdarahan *pascamenopause* dengan sensitivitas berkisar antara 67-93% dan spesifisitas 63% hingga 84%¹¹.

Pewarnaan imunohistokimia β -catenin pada jaringan endometrium juga mempunyai potensi prognosis. Bersama dengan E-

Cadherin, β -catenin, sebuah molekul adhesi sel epitel, memiliki peran penting dalam jalur transduksi sinyal Wnt, yang mempengaruhi integritas epitel¹². Aktivasi pensinyalan Wnt memungkinkan β -catenin untuk melewati kontrol penghambatan kompleks penghancuran sitoplasma, memfasilitasi translokasi β -catenin ke dalam nukleus dan selanjutnya aktivasi gen target Wnt¹³.

Ekspresi β -catenin yang tidak normal dalam sel juga mempengaruhi migrasi dan invasi sel, dan hal ini muncul dari gangguan gen yang terkait dengan β -catenin (khususnya CTNNB-1) yang memainkan peran penting dalam perkembangan karsinoma endometrium¹⁴.

Selain itu, ekspresi β -catenin lebih sering terjadi pada karsinoma endometrium tipe endometrioid¹⁵. Sebuah penelitian berbasis murine mengungkapkan dampak penghapusan ekson 3 CTNNB1 pada hiperplasia endometrium¹⁶. Penelitian lebih lanjut mengidentifikasi kapasitas β -catenin sebagai pengganti imunohistokimia dari mutasi CTNNB1 ekson 3, menunjukkan bahwa ekspresi β -catenin, khususnya ekspresi nuklir memiliki faktor prognostik yang baik untuk karsinoma endometrium tipe endometrioid dan mungkin mencerminkan mutasi gen CTNNB1¹⁷.

Kami bermaksud untuk menilai interaksi antara faktor-faktor yang berhubungan dengan hiperplasia dan karsinoma endometrium tipe endometrioid, ekspresi β -catenin dalam jaringan endometrium, dan tingkat patologi pada jaringan endometrium.

Selain itu, kami mengembangkan sistem stratifikasi risiko baru yang menggabungkan demografi, gejala klinis, dan ekspresi β -catenin untuk mengklasifikasikan tingkat patologis hiperplasia endometrium dan karsinoma endometrium tipe endometrioid di antara pasien dengan gejala ginekologi.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan studi cross-sectional yang dilakukan antara Januari 2023-Juni 2023 di dua rumah sakit pendidikan dan satu laboratorium jejaring di Makassar, Indonesia.

Setiap pasien dengan dugaan tinggi hiperplasia endometrium dan/atau karsinoma endometrium endometrioid (Klasifikasi Penyakit Internasional/kode ICD-10 N.85) dirujuk untuk pemeriksaan patologi setelah kuretase dan/atau biopsi bedah atau histerektomi dimasukkan, kecuali pasien berusia di atas 60 tahun. Usia tua, pasien yang menerima radioterapi, atau kemoterapi, adanya karsinoma lain, gangguan koagulasi, dan riwayat penggunaan obat antiinflamasi.

Selain itu, sampel dengan area perdarahan lebih dominan dibandingkan dengan jaringan endometriumnya atau tidak terbaca untuk pemrosesan jaringan dikeluarkan, kecuali jika pengambilan sampel ulang berhasil dilakukan dan dapat dibaca ulang (*redable*).

Kami memperoleh data demografi dari rekam medis, termasuk usia saat diagnosis, indeks massa tubuh, jumlah paritas, aborsi dan keguguran, daftar gejala klinis dan diagnosis rujukan oleh dokter kandungan. Data ini dikumpulkan selama penerimaan awal pasien di rumah sakit.

Statistik deskriptif akan menggambarkan karakteristik partisipan berdasarkan hasil patologi¹⁸. Tidak ada data yang hilang yang diperhitungkan karena semua data yang dimasukkan dalam penelitian ini harus mempunyai tanggapan yang lengkap¹⁹. Uji normalitas dan uji bivariat dilakukan untuk menilai potensi prediktor. Perbedaan kedua mean diuji dengan menggunakan uji t independen dan Mann Whitney, sedangkan ketiga mean diuji dengan menggunakan ANOVA dan uji Kruskal Wallis. Uji Chi-square dan Fischer Exact menyimpulkan hubungan antar variabel kategori.

Sebelum dilakukan uji regresi, pemilihan parameter didasarkan pada uji bivariat nilai p-value minimal kurang dari 0,2. Seleksi mundur juga dilakukan berdasarkan kasus per kasus. Karena tingkat hasil patologi ada pada tiga tingkat, maka yang digunakan adalah regresi ordinal dengan asumsi asumsi terpenuhi. Reklasifikasi hasil dilakukan dengan menggabungkan dua level untuk membuat respons biner. Dalam hal membedakan karsinoma, subset atipikal dan non-atipikal digabungkan menjadi satu subset, sedangkan karsinoma atipikal dan karsinoma digabungkan menjadi satu variabel untuk menilai kemampuan membedakan stadium jinak (non-atipikal). Rasio odds yang disesuaikan (aOR) disajikan dengan nilai B eksponensial ($\exp B$) serta interval kepercayaan 95% (CI) dari $\exp B$ disajikan.

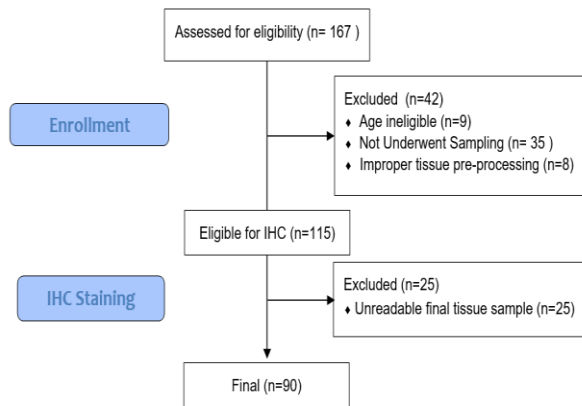
Kurva Receiver Operating Characteristic (ROC) akan menilai kemampuan diskriminan hasil β -catenin terhadap karsinoma, dan klasifikasi non-atipikal tanpa adanya prediktor lain. Area Under Curve (AUC) dan titik potong akan ditentukan jika kurva ROC tidak berpotongan dan terletak di atas garis diagonal.

Untuk mengakomodasi faktor-faktor lain dalam memprediksi klasifikasi karsinoma dan non-atipikal, kami menerapkan model neural network dan Pohon Keputusan untuk membangun pengklasifikasi. Kami menilai kinerja diagnostik model (sensitivitas, spesifisitas, AUC), serta mengidentifikasi faktor terpenting dalam model. Semua analisis dilakukan dengan menggunakan Statistical Package for Social Science (SPSS) versi 29.

HASIL

Sebanyak 167 peserta disaring untuk penilaian klinis. Mengikuti kriteria kelayakan, sembilan sampel dari pasien yang berada di luar kelompok usia target dikeluarkan, sehingga menyisakan 158 orang untuk penilaian patologi. Karena 35 peserta tidak dapat melakukan prosedur pengambilan sampel (kuretase atau pembedahan),

dan delapan sampel tidak dapat melanjutkan pewarnaan hematoksin-eosin, seleksi ini menyisakan 115 peserta untuk pemeriksaan imunohistokimia (lima belas peserta mengulangi prosedur pengambilan sampel). Berdasarkan kriteria skrining imunohistokimia (IHC), terdapat 25 sampel yang tidak memenuhi syarat untuk pembacaan IHC, sehingga sampel akhir yang akan dinilai adalah 90 sampel seperti disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram *consort* sampel penelitian

Rerata usia $45,07 \pm 9,07$ (23-66 tahun) dengan rata-rata paritas $2,21 \pm 1,26$ kali. Mayoritas peserta tidak pernah mengalami keguguran atau aborsi (70%) dan memiliki indeks massa tubuh normal (46,7%) meskipun rata-rata BMI adalah $27,33 \pm 5,22$ kg/m². Gejala yang paling sering dilaporkan oleh individu adalah perdarahan uterus

abnormal (63,3%) dengan diagnosis klinis yang paling banyak dirujuk adalah Hiperplasia Endometrium (31,1%). Spesimen sebagian besar diperoleh melalui sayatan bedah dan/atau histerektomi (62,2%). Dalam hal klasifikasi patologi, 32 pasien (35,6%) mengalami hiperplasia endometrium non-atipikal, 27 pasien dengan bentuk atipikal (30,0%), dan 31 (34,4%) menunjukkan presentasi karsinoma. Tabel 1 menjelaskan karakteristik partisipan menurut klasifikasi temuan patologis.

Peserta dengan karsinoma endometrium secara signifikan lebih tua dibandingkan dengan tipe lainnya ($p < 0,001$). Menariknya, paritas yang lebih tinggi diamati pada karsinoma endometrium meskipun tidak signifikan ($p = 0,101$). Selain itu, tidak terdapat perbedaan bermakna pada indeks massa tubuh dan episode aborsi ($p > 0,05$). Pembesaran perut terlihat lebih sering pada Karsinoma Endometrium ($p = 0,001$) namun distribusi gejala lainnya serupa antara ketiga kelas. Mayoritas orang yang dirujuk dengan perdarahan uterus abnormal menunjukkan temuan non-atipikal, dan di antara 25 orang yang dirujuk dengan karsinoma endometrium, hanya satu orang yang memiliki temuan atipikal. Dalam hal ekspresi β -catenin, terdapat perbedaan yang signifikan antara ketiga kelas dimana ekspresi β -catenin lebih tinggi pada kasus atipikal, diikuti oleh temuan karsinoma dan non-atipikal.

Tabel 1. Karakteristik Peserta berdasarkan hasil patologi

Variabel	Non Atipik (n=32)	Atipik (n=27)	Karsinoma (n=31)	p-value
Usia*	44.97 ± 6.15	40.33 ± 10.33	49.29 ± 8.59	<0.001
Indeks Massa Tubuh	26.12 ± 5.37	28.48 ± 4.79	27.57 ± 5.33	0,086
Paritas^	2 (IQR 0-5)	2 (IQR 0-3)	3 (IQR 1-4)	0,101
Aborsi^	0 (IQR 0-1)	1 (IQR 0-2)	1 (IQR 0-2)	0,308
Tanda, gejala dan riwayat terapi sebelumnya				
Perdarahan pervaginam	12 (37.5%)	18 (66.7%)	15 (48.4%)	0,081
Perut membesar	5 (15.6%)	1 (3.7%)	13 (41.9%)	0,001
Mennorragia#	6 (18.8%)	6 (22.2%)	1 (3.2%)	0,065
Mennometroragia	5 (15.6%)	8 (29.6%)	6 (19.3%)	0,404
Perdarahan Uterus Abnormal	20 (62.5%)	14 (51.8%)	23 (74.2%)	0,210
Nyeri perut#	1 (3.1%)	2 (7.4%)	4 (12.9%)	0,330
Terapi pengganti hormon#	2 (6.2%)	1 (3.7%)	2 (6.4%)	1,000
Riwayat kuretase sebelumnya#	0 (0%)	1 (3.7%)	1 (3.2%)	0,537
β -Catenin				
Intensitas	2.59 ± 0.49	2.96 ± 0.19	2.77 ± 0.42	0,004
Presentase	50.94 ± 22.63	68.15 ± 18.82	63.87 ± 23.48	0,008
Luas area	2.41 ± 0.49	2.78 ± 0.51	2.65 ± 0.61	0,008
H-Score	138.13 ± 75.79	204.07 ± 57.66	184.51 ± 68.30	0,003
COX-2				
Intensitas	0.31 ± 0.54	0.67 ± 0.73	1.00 ± 0.77	0,001
Presentase	5.94 ± 13.16	15.19 ± 19.44	19.84 ± 21.81	0,004
Luas area	0.44 ± 0.80	0.85 ± 0.91	1.03 ± 0.88	0,01
H-Score	6.56 ± 14.28	20.00 ± 28.11	29.84 ± 36.50	0,002

Data kontinu diuji dengan Kruskal Wallis kecuali * (ANOVA) dan ^ (Uji Median); Data kategorikal diuji dengan Chi Square kecuali # (Fischer Exact)

Pada awalnya, regresi logistik ordinal direncanakan untuk menguji interaksi antara variabel independen dan tiga tingkat hasil patologi. Namun, pengujian garis paralel melanggar asumsi regresi ordinal yang kami terapkan pada Regresi Logistik Ordinal Umum. Semua variabel dengan

p-value kurang dari 0,2 pada Tabel 1 dimasukkan ke dalam model yang disajikan pada Tabel 2 kecuali H-Score dan tingkat Persentase luas untuk mengurangi kolinearitas dengan persentase dan intensitas β -catenin.

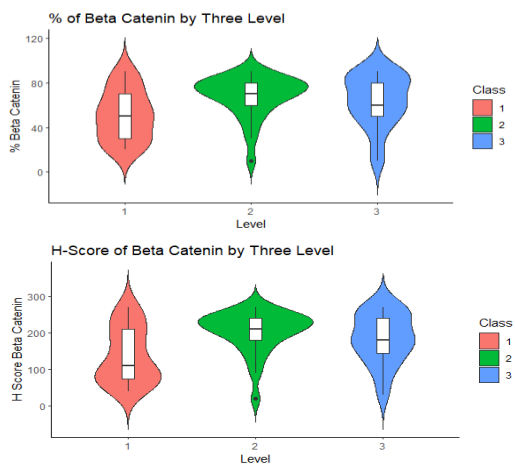
Tabel 2. Regresi Logistik Ordinal Tergeneralisasi Tiga Kelas Patologi

Parameter	B	Std. Error B	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)		
					Lower	Upper	
Threshold	Atypical	6.312	2.3428	0.007	551.279	5.587	54392.811
	Carcinoma	7.824	2.4164	0.001	2499.001	21.925	284834.944
Vaginal Bleeding	0.607	0.4252	0.153	1.836	0.798	4.224	
Abdominal Enlargement	1.902	0.6675	0.004	6.703	1.811	24.800	
Menorrhagia	-0.066	0.5790	0.910	0.937	0.301	2.913	
Age	0.038	0.0301	0.205	1.039	0.979	1.102	
Parity	-0.023	0.2027	0.908	0.977	0.657	1.453	
Body Mass Index	0.082	0.0463	0.075	1.086	0.992	1.189	
Intensity β -Catenin	0.359	0.6293	0.568	1.432	0.417	4.917	
Percentage β -Catenin	0.024	0.0106	0.024	1.024	1.003	1.046	

Dari Tabel 2, pembesaran perut (aOR 6,703 95% CI 1,811-24,800) dan persentase β -catenin (aOR 1,024 95% CI 1,003-1,046) merupakan prediktor paling signifikan terkait dengan patologi berat. Dalam model yang berbeda (Tabel Tambahan 3), selain pembesaran perut (aOR 6,408 95% CI 1,738-23,632) skor H, dihitung dari persentase dan intensitas β -Catenin, memiliki pengaruh yang signifikan terhadap derajat patologi (aOR 1,009 95% 1,003-1,015). Gambar 2 menggambarkan perbedaan median β -catenin dan H-Score menurut tingkat patologi.

Regresi logistik dengan kemunduran bersyarat dilakukan untuk menilai hubungan β -Catenin dengan klasifikasi biner (karsinoma versus non-karsinoma, dan non-atipikal versus atipikal dan karsinoma). Pemilihan parameter didasarkan pada variabel dengan nilai p kurang dari 0,2 pada Tabel Tambahan 1 dan Tabel Tambahan 2.

Model tiga dan empat pada Tabel 3 menggambarkan hubungan yang signifikan antara persentase β -Catenin dan H-score ketika membandingkan antara Non-Atipikal versus Atipikal dan karsinoma di mana peningkatan satu persen ekspresi β -Catenin berkontribusi terhadap 1,032 kali perkembangan selanjutnya tahap, disesuaikan dengan faktor lain (95% CI 1.010-1.054). Hasil serupa terlihat ketika mempertimbangkan H-score sebagai prediktor di mana peningkatan satu unit H-score dikaitkan dengan 1,011 kali mengalami hiperplasia stadium lanjut (95% CI 1,005-1,018). Namun, pada model satu dan dua ketika membandingkan karsinoma dan non-karsinoma, peningkatan usia satu tahun dan adanya gejala klinis (perdarahan uterus abnormal dan pembesaran perut) memiliki hubungan yang signifikan dengan karsinoma tetapi tidak dengan BMI, persentase β -catenin. dan H-Skor.

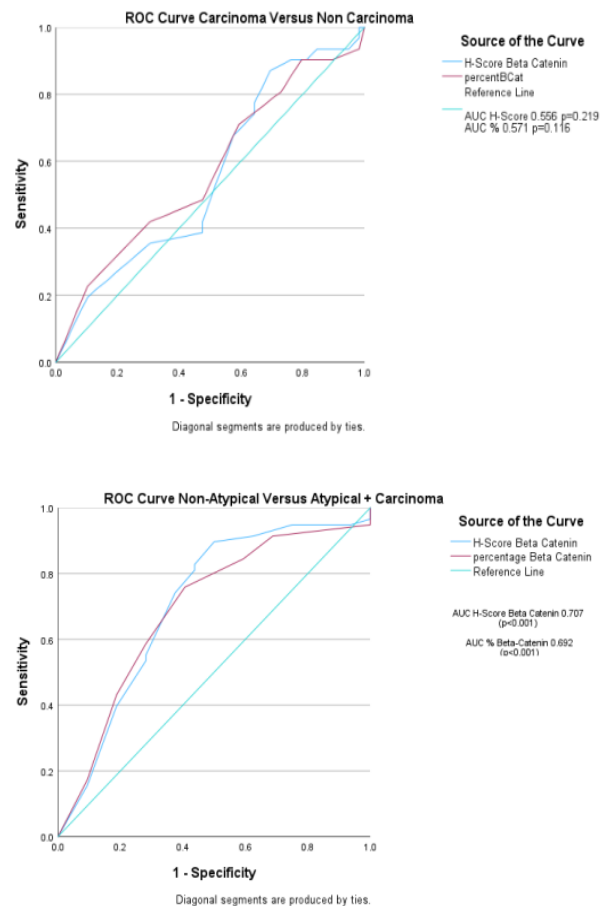


Gambar 2. Plot biola persentase β -catenin dan H-Score

Tabel 3. Prediktor *Binary class*

Parameter Model 1 Carcinoma Versus Non-Carcinoma		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B)	
						Lower	Upper
BMI		0.101	0.068	0.061	1.107	0.988	1.240
Age		0.103	0.038	0.006	1.109	1.030	1.194
Uterus Bleeding		1.662	0.720	0.021	5.268	1.266	21.587
Abdominal Enlargement		2.851	0.800	<0.001	17.299	3.606	83.018
% β -Catenin		0.019	0.013	0.142	1.019	0.994	1.045
Adjusted R ² = 0.414							
Parameter Model 2 Carcinoma Versus Non-Carcinoma		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B)	
						Lower	Upper
BMI		0.091	0.067	0.111	1.095	0.979	1.224
Age		0.099	0.037	0.007	1.104	1.027	1.187
Uterus Bleeding		1.669	0.723	0.021	5.308	1.288	21.886
Abdominal Enlargement		2.801	0.801	<0.001	16.455	3.426	79.038
H-Score β -Catenin		0.006	0.004	0.228	1.006	0.997	1.013
Adjusted R ² = 0.406							
Parameter Model 3 Non-Atypical Versus Atypical + Carcinoma		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B)	
						Lower	Upper
BMI		0.077	0.048	0.106	1.080	0.984	1.185
vaginal Bleeding		0.925	0.490	0.069	2.523	0.966	6.589
% β -Catenin		0.031	0.011	0.004	1.032	1.010	1.054
Constant		-3.757	1.516	0.013	0.023		
Adjusted R ² = 0.214							
Parameter Model 4 Non-Atypical Versus Atypical + Carcinoma		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B)	
						Lower	Upper
vaginal Bleeding		0.834	0.487	0.067	2.303	0.887	5.982
H-Score β -Catenin		0.011	0.003	0.001	1.011	1.006	1.018
Constant		-1.680	0.659	0.011	0.186		
Adjusted R ² = 0.215							

Mengingat model logistik ini sebagai pengklasifikasi, semua model memiliki spesifisitas yang baik lebih dari 80% tetapi tidak memiliki sensitivitas (kurang dari 55%) untuk memprediksi dua tahapan biner yang berbeda. Analisis ROC lebih lanjut (Gambar 3) terhadap persentase β -catenin untuk karsinoma, dan H-Score untuk Non-Atipikal menunjukkan kemampuan diskriminan yang tidak signifikan karena kurva ROC berpotongan dengan garis diagonal, sehingga terjadi kesalahan spesifikasi kasus. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan nilai β -catenin hanya untuk menyaring karsinoma dan non-karsinoma, serta jenis non-atipikal dan lainnya tidaklah valid. Misalkan nilai AUC signifikan, batas ideal β -catenin dan skor H dengan sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi (setidaknya 50%) untuk membedakan tahap non-atipikal dari tahap lainnya adalah 55% (sensitivitas 75,9%, spesifisitas 59,4%) dan 130 (sensitivitas 82,8%, spesifisitas 56,2%), sedangkan tidak ada batas ideal persentase β -catenin dan skor H untuk membedakan karsinoma.



Gambar 3. Kurva ROC β -Catenin dan H-Score dalam Membedakan Karsinoma dan Non-Atipikal

Dua model berdasarkan model *neural network* dan Pohon Keputusan dibuat untuk klasifikasi biner untuk kelas karsinoma dan non-atipikal. Sensitivitas dan spesifisitas model untuk membedakan karsinoma berdasarkan model 1 pada Tabel 3 ditingkatkan dari model regresi logistik pada data pengujian (sensitivitas 70,0% dan 88,2%). *Neural network* yang menggunakan model 2 mencapai sensitivitas yang lebih rendah tetapi spesifisitas yang lebih tinggi (sensitivitas 60,0% dan 94,1%).

Pohon keputusan model 3 untuk membedakan antara karsinoma non-atipikal dan atipikal + menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi sebesar 94,8% tetapi spesifisitas yang sangat rendah (40,8%). Selain itu, model pohon keputusan dari model 4 menghasilkan sensitivitas 89,7% dan spesifisitas 50%. Karena persentase β -catenin dan skor H tidak terkait dengan karsinoma, maka tidak ada model pohon keputusan yang dibuat. Rangkuman kinerja disimpulkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Kinerja Diagnostik Berbagai Model Pohon Keputusan

Carcinoma Versus Non-Carcinoma	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Neural Network Model 1	70.0%	88.2%	81.5%
Neural Network Model 2	60.0%	94.1%	81.5%
Non-Atypical Versus Atypical + Carcinoma	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Neural Network Model 3	80.0%	60.0%	70.0%
Neural Network Model 4	87.5%	45.5%	70.4%
DecisionTree Model 3	94.8%	40.6%	75.6%
DecisionTree Model 4	89.7%	50.0%	75.6%

PEMBAHASAN

Penelitian kami mengidentifikasi hubungan antara β -catenin dan tingkat hiperplasia endometrium, disesuaikan dengan faktor lain. Selain itu, dikombinasikan dengan gejala klinis dan faktor individu menggunakan pengklasifikasi lanjutan, β -catenin dapat membedakan lesi jinak (non-atipikal) dan stadium lanjut, serta karsinoma, sehingga meningkatkan presisi dan kepercayaan diri

dalam penilaian patologi hiperplasia endometrium.

Asosiasi gejala klinis dan faktor individu dengan β -catenin dan penilaian patologi. Usia merupakan faktor yang signifikan dalam membedakan karsinoma dan non-karsinoma. Hasil ini sejalan dengan penelitian di Israel, yang menyatakan bahwa wanita yang lebih tua menunjukkan prevalensi histologi risiko tinggi yang tinggi²⁰. Beberapa faktor terkait usia mempengaruhi perkembangan karsinoma dan tidak hanya karena ekspresi β -catenin di endometrium.

Indeks massa tubuh merupakan prediktor kelas patologi yang tidak signifikan dan penambahannya pada model prediktif tidak memberikan kontribusi terhadap hubungan yang signifikan seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3. Lintasan BMI (dibandingkan BMI saat ini) khususnya pada usia dewasa lebih penting dalam risiko kanker endometrium di mana paparan kelebihan berat badan dan obesitas yang lebih lama berkontribusi terhadap peningkatan risiko kanker endometrium^{21,22}. Analisis lebih lanjut dalam penelitian ini mengungkapkan bahwa intensitas β -catenin berkorelasi positif dengan BMI (Rs 0,251 p=0,017 pada tabel tambahan 10), sehingga, ketika seseorang terkena obesitas dalam waktu yang lebih lama, paparan β -catenin juga meningkat. pensinyalan Wnt/ β -catenin yang abnormal juga terjadi²³.

Episode awal menoragia diduga merupakan dampak dari ketidakseimbangan aktivitas estrogen dan progesteron. Melalui reseptornya ER α (ESR1) dan Er β (ESR2), estrogen menginduksi proliferasi sel stroma dan sel epitel endometrium, sedangkan progesteron melakukan efek penangkal estrogen²⁴.

Ada hubungan antara β -catenin dan estrogen yang mungkin berkontribusi pada perkembangan endometrium. Estrogen ditemukan mempengaruhi β -catenin dengan

meningkatkan regulasi mRNA β -catenin dan ekspresi protein yang dimediasi oleh Reseptor Estrogen dalam sel stroma, mengaktifkan jalur pensinyalan Wnt/ β -catenin dan, menstimulasi ko-lokalisasi ESR1 dan β -catenin dalam nukleus di sel stroma dalam keadaan normal^{25,26}.

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa estrogen dan progesteron secara eksklusif diekspresikan pada stroma hiperplasia non-atipikal, dibandingkan dengan β -catenin yang diekspresikan pada hiperplasia non-atipikal dan atipikal²⁷. Menoragia tidak signifikan terkait dengan tingkat patologi dalam penelitian kami namun sering diamati pada temuan non-atipikal dan atipikal. Namun, sebuah penelitian di Amerika menunjukkan hubungan yang tidak signifikan antara menoragia dengan kanker rahim pada pasien yang mengunjungi klinik dengan masalah ginekologi (aOR 1,2 dengan 95% CI 0,7-2,2)²⁸. Episode paritas yang sering dikaitkan dengan risiko kanker endometrium yang lebih rendah sebagaimana dinyatakan dalam meta-analisis²⁹ dan penelitian kami menunjukkan perlindungan dosis-respons yang tidak signifikan (0,977 95% CI 0,657-1,453 pada Tabel 2). Penting untuk mengidentifikasi perbedaan ekspresi gen yang berhubungan dengan proliferasi endometrium antara wanita nulipara dan multipara, khususnya adanya sinyal Wnt/ β -catenin yang abnormal. Nilai β -catenin menunjukkan faktor prognosis yang lebih baik untuk stadium jinak dibandingkan karsinoma

Model skrining yang baik harus memiliki sensitivitas dan nilai β -catenin yang lebih tinggi serta gejala klinis dan menunjukkan kemampuan diskriminan yang lebih baik untuk membedakan lesi non-atipikal karena model ini menunjukkan sensitivitas setidaknya 80%. Namun, spesifisitas yang lebih tinggi (setidaknya 50%) dicapai hanya dengan model jaringan saraf 3 dan model pohon keputusan 4. Sebuah studi yang melibatkan *neural network* untuk memprediksi kelas resistensi

tuberkulosis menunjukkan bahwa jaringan saraf mengungguli model pengklasifikasi lain ketika menggabungkan gejala klinis, demografi, fitur dan hasil laboratorium, sedangkan pohon keputusan memiliki sensitivitas lebih tinggi namun spesifisitas sangat rendah³⁰. Dalam penelitian ini. Persentase β -catenin sebesar 55 memiliki kinerja diagnosis yang tidak signifikan pada kurva ROC (sensitivitas 75,9%, spesifisitas 59,4%), dan sensitivitas ditingkatkan dengan model jaringan saraf Sensitivitas (80,0% dan spesifisitas 60%). Model pohon keputusan dengan cut-off 55% β -catenin memiliki sensitivitas lebih tinggi namun spesifisitas sangat rendah (94,8%). Dalam jaringan saraf, kinerjanya mirip dengan ROC (Sensitivitas 80,0% dan spesifisitas 60%) yang berarti bahwa jaringan saraf mengungguli model lainnya. Seorang ahli patologi dapat menerapkan potongan 55 ini untuk mengidentifikasi lesi fokal yang menunjukkan karsinoma atipikal atau fokal. Studi lain menunjukkan hubungan antara ekspresi β -catenin sebagai prediktor prognosis buruk³¹. Singkatnya, ekspresi β -catenin, bersama dengan gejala sugestif menunjukkan kemampuan diskriminan yang menjanjikan untuk membedakan patologi non-atipikal dengan tingkat patologi lanjut.

Penelitian ini menerapkan persiapan sampel standar dari kuretase dan prosedur pembedahan dan sampel diproses sesuai dengan pewarnaan imunohistokimia β -catenin standar. Selain itu, metode statistik yang kuat diterapkan untuk memperoleh kesimpulan.

Meskipun dapat dibenarkan oleh estimasi statistik, ukuran sampel harus ditingkatkan untuk memaksimalkan pembuatan model dan kinerja model. Selain itu, pengujian prospektif dengan pasien baru harus dilakukan untuk mengidentifikasi konsistensi kinerja diagnostik. Selain itu, kemampuan generalisasi penelitian ini terbatas karena penelitian ini dilakukan di satu pusat yang membawahi dua

rumah sakit, meskipun pusat tersebut menerima kasus rujukan dari wilayah Indonesia bagian timur.

Ada pertanyaan apakah terapi hormonal dapat mempengaruhi ekspresi β -catenin dalam jaringan endometrium. Estradiol memiliki peran potensial dalam pensinyalan Wnt/ β -catenin dengan mempengaruhi transkripsi gen target Wnt/ β -catenin³² dan meningkatkan stabilisasi intraseluler β -catenin dan translokasi ke nukleus melalui *crosstalk* tidak langsung pada jalur PI3K2 dan pensinyalan Wnt kanonik, sedangkan progesteron menghambat sinyal Wnt/ β -catenin dengan meningkatkan DKK-1 di endometrium³³.

Analisis tambahan menunjukkan perbedaan persentase β -catenin yang signifikan antara mereka yang menerima terapi hormonal dan tidak (38% berbanding 61% $p < 0,05$). Namun, distribusi partisipan menurut terapi hormonal serupa di seluruh tingkat patologi, sehingga faktor ini mungkin tidak menjadi faktor perancu.

Diabetes dan hipertensi dikaitkan dengan karsinoma endometrium. Namun, penelitian ini tidak menilai status diabetes dan hipertensi secara objektif, sehingga ekspresi β -catenin di antara peserta dengan penyakit kronis tidak dapat diidentifikasi dan potensi masalah perancu tidak dieksplorasi.

Terakhir, terdapat beberapa prediktor potensial lainnya termasuk ekspresi Cyclooxygenase-2 (COX2) untuk karsinoma endometrium³⁴, namun hal ini berada di luar cakupan penelitian dan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan nilai diagnostik tambahan COX2 dan β -catenin harus dilakukan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Ekspresi β -catenin, khususnya persentase dan H-Score merupakan prediktor yang baik untuk membedakan karsinoma, atau bahkan stadium awal bila dikombinasikan dengan gejala klinis dan parameter demografi. Selain itu, BMI dikaitkan dengan intensitas β -catenin dan oleh karena itu,

penurunan BMI mungkin berperan dalam mengurangi risiko perkembangan penyakit. Penelitian ini juga mengusulkan batas baru untuk persentase β -catenin yang dapat membedakan kondisi non-atipikal dari tahap selanjutnya meskipun diperlukan uji prospektif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih penulis ucapkan kepada Supervisor Departemen Patologi Anatomi FK Unhas yang terlibat dalam penelitian ini dan dukungan dari keluarga khususnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(2):407-421. doi:10.1007/s00404-021-06380-5
2. Alianto R. Perbedaan nilai rerata agnor antara hiperplasia endometrium non-atipik, endometrioid intraepithelial neoplasia, dan karsinoma endometrioid endometrium. Published online 2018.
3. *Robbins & Cotran Pathologic Basic and Disease 10th, Ed 2.*; 2021.
4. Sarkar S, Sarkar R, Khandakar B, Maiti M. Study of Beta-Catenin Expression : In Endometrial Hyperplasia and Carcinoma. *Ann Pathol Lab Med Vol 5, Issue 7, July, 2018.* Published online 2018:1-7. doi:10.21276/APALM.1899
5. Prip CM, Stentebjerg M, Bennetsen MH, Petersen LK, Bor P. Risk of atypical hyperplasia and endometrial carcinoma after initial diagnosis of nonatypical endometrial hyperplasia: A long-term follow-up study. *PLoS One.* 2022;17(4 April):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0266339
6. Hasna N, Da R, Nawangtantrini G, et al. Prevalensi Mioma Uteri dengan Koeksistensi Hiperplasia Endometrium The Prevalence of Uterine Fibroid with Endometrial Hyperplasia Coexistence. 2019;14:30-38.
7. Jeong JY, Hwang SO, Lee B, et al. Risk factors of progression to endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2020;15(12 December):1-14.

- doi:10.1371/journal.pone.0243064
8. Liu Q, Wang B, Wang Z, Wang B, Xie F, Chang J. Fine production in steelmaking plants. *Mater Today Proc.* 2015;2:S348-S357. doi:10.1016/j.matpr.2015.05.049
 9. Zhao J, Hu Y, Zhao Y, Chen D, Fang T, Ding M. Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):1-6. doi:10.1186/s12905-021-01452-9
 10. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer.* 2019;145(7):1719-1730. doi:10.1002/ijc.31961
 11. Boeckstaens S, Dewalheyns S, Heremans R, et al. Signs and symptoms associated with uterine cancer in pre- and postmenopausal women. *Heliyon.* 2020;6(11):e05372. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e05372
 12. Tian X, Liu Z, Niu B, et al. E-Cadherin/ β -catenin complex and the epithelial barrier. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011. doi:10.1155/2011/567305
 13. Parrish ML, Broaddus RR, Gladden AB. Mechanisms of mutant β -catenin in endometrial cancer progression. *Front Oncol.* 2022;12(September):1-12. doi:10.3389/fonc.2022.1009345
 14. McConechy MK, Ding J, Senz J, et al. Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles. *Mod Pathol.* 2014;27(1):128-134. doi:10.1038/modpathol.2013.107
 15. Schlosshauer PW, Ellenson LH, Soslow RA. β -catenin and E-cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Mod Pathol.* 2002;15(10):1032-1037. doi:10.1097/01.MP.0000028573.34289.04
 16. Jeong JW, Lee HS, Franco HL, et al. B-Catenin Mediates Glandular Formation and Dysregulation of B-Catenin Induces Hyperplasia Formation in the Murine Uterus. *Oncogene.* 2009;28(1):31-40. doi:10.1038/onc.2008.363
 17. Travaglini A, Raffone A, Saccone G, et al. Immunohistochemical nuclear expression of β -catenin as a surrogate of CTNNB1 Exon 3 mutation in endometrial cancer. *Am J Clin Pathol.* 2019;151(5):529-538. doi:10.1093/ajcp/aqy178
 18. Nurul Fardillah1, Muhammad Husni Cangara1, 2, Cahyono Kaelan1, 2, Mahmud Ghaznawie1, Mardiaty2, Alfian Zainuddin3, Upik Andriani Miskad1 2*. Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako). *Heal Tadulako J (Jurnal Kesehatan Tadulako).* 2023;9(2):148-156.
 19. Vivi yuniarti Talawo, Cahyono Kaelan, Juniarsih, Andi Alfian Zainuddin, Andi Ihwan, Muhammmad Husni Cangara UM. Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako). *Heal Tadulako J (Jurnal Kesehatan Tadulako).* 2023;9(1):81-86.
 20. Hag-Yahia N, Gemer O, Eitan R, et al. Age is an independent predictor of outcome in endometrial cancer patients: An Israeli Gynecology Oncology Group cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(3):444-452. doi:10.1111/aogs.14015
 21. Sumarni S, Bangkele EY. Persepsi Orang Tua, Guru Dan Tenaga Kesehatan Tentang Obesitas Pada Anak Dan Remaja. *Heal Tadulako J (Jurnal Kesehatan Tadulako).* 2023;9(1):58-64. doi:10.22487/htj.v9i1.658
 22. Dalmartello M, Vermunt J, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Adult lifetime body mass index trajectories and endometrial cancer risk. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2022;129(9):1521-1529. doi:10.1111/1471-0528.17087
 23. Chen N, Wang J. Wnt/ β -Catenin signaling and obesity. *Front Physiol.* 2018;9(JUL):1-15. doi:10.3389/fphys.2018.00792
 24. Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN. Estrogen receptor b: The guardian of the endometrium. *Hum Reprod Update.* 2015;21(2):174-193. doi:10.1093/humupd/dmu053
 25. Xiong W, Zhang L, Yu L, et al. Estradiol promotes cells invasion by activating β -catenin signaling pathway in

- endometriosis. *Reproduction*. 2015;150(6):507-516. doi:10.1530/REP-15-0371
26. Manule Y, Masadah R, Nelwan B, et al. Hubungan ekspresi beta catenin (β -catenin) dengan derajat histopatologi pada karsinoma endometrium tipe i. 2019;1(2):87-91.
27. Chatzipantelis P, Koukourakis M, Balaska K, Giatromanolaki A. Endometrial Stromal Expression of ER, PR, and B-Catenin Toward Differentiating Hyperplasia Diagnoses. *Int J Surg Pathol*. 2022;30(5):492-498. doi:10.1177/10668969211065110
28. Gokmen Karasu AF, Ates S, Gurbuz T, Sahin N, Takmaz T, Aydin S. A Clinicopathological Study of Transvaginal Endometrial Thickness Measurement in Asymptomatic Postmenopausal Patients and Patients with Postmenopausal Bleeding. *Gynecol Obstet Reprod Med*. 2019;25(2):85-88. doi:10.21613/gorm.2018.851
29. Wu QJ, Li YY, Tu C, et al. Parity and endometrial cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies. *Sci Rep*. 2015;5:1-17. doi:10.1038/srep14243
30. Herman B, Sirichokchatchawan W, Pongpanich S, Nantasenamat C. Development and performance of CUHASROBUST application for pulmonary rifampicin-resistance tuberculosis screening in Indonesia. *PLoS One*. 2021;16(3 March):1-19. doi:10.1371/journal.pone.0249243
31. Deng L, Liang H, Han Y. Cyclooxygenase-2 and β -Catenin as Potential Diagnostic and Prognostic Markers in Endometrial Cancer. *Front Oncol*. 2020;10(February):1-10. doi:10.3389/fonc.2020.00056
32. Wang Y, van der Zee M, Fodde R, Blok LJ. Wnt/B-catenin and sex hormone signaling in endometrial homeostasis and cancer. *Oncotarget*. 2010;1(7):674-684. doi:10.18632/oncotarget.201
33. Tulac S, Overgaard MT, Hamilton AE, Jumbe NL, Suchanek E, Giudice LC. Dickkopf-1, an inhibitor of Wnt signaling, is regulated by progesterone in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1453-1461. doi:10.1210/jc.2005-0769
34. Steinbakk A, Gudlaugsson E, Aasprong OG, et al. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):357.e1-357.e12. doi:10.1016/j.ajog.2010.12.007