

Uji klinik kemoradiasi dibanding radiasi terhadap respons infeksi HPV dan respons klinik pada karsinoma sel skuamos serviks uteri

M. ISKANDAR
ANDRIJONO*
N. SUPRIANA*

*Sub Divisi Ginekologi Onkologi, Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang*

**Sub Divisi Ginekologi Onkologi, Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Tujuan: Untuk mengetahui apakah ekspresi virus HPV berpengaruh terhadap keberhasilan terapi Karsinoma Skuamos sel Serviks Uteri (KSSU). Penelitian ini menggunakan rancangan Studi Intervensi tanpa kontrol, kuasi eksperimental.

Bahan dan cara kerja: Subjek adalah penderita KSU stadium lanjut yang mendapat kemoradiasi dan radiasi saja.

Hasil: Dari 45 penderita KSU yang memenuhi syarat penelitian. Dua puluh tujuh penderita mendapat Kemoradiasi sedangkan yang hanya mendapat radiasi adalah 28 penderita. Dari pemeriksaan HC-II sebelum dilakukan terapi, dari kelompok kemoradiasi hanya 1 penderita (2,7%) dengan HPV negatif, sedang kelompok radiasi saja, semua didapatkan HPV positif sebelum dilakukan terapi. Dari kelompok kemoradiasi 8 penderita (29,6%) didapatkan parsial respons, sedangkan 7 penderita (25%) dengan parsial respons dari kelompok radiasi saja. Setelah terapi, 12 penderita (42,9%) didapatkan HPV masih positif pada kelompok radiasi saja, dibandingkan 6 penderita (22,2%) dari kelompok kemoradiasi. Dari kelompok persistensi HPV ini didapatkan 4 penderita (22,2%) dengan parsial respons dibandingkan 11 penderita (29,7%) dari kelompok HPV negatif pascaterapi.

Kesimpulan: Ada kecenderungan kemoradiasi lebih punya pengaruh terhadap persistensi HPV. 22,2% penderita pada kelompok kemoradiasi mempunyai persistensi HPV dibandingkan 42,9% pada kelompok radiasi saja. Secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($P < 0,05$). Jenis terapi punya pengaruh terhadap respons klinik. Kelompok kemoradiasi, 29,6% didapatkan dengan parsial respons, sedangkan kelompok radiasi saja 25%. Persistensi HPV tidak berpengaruh terhadap respons klinik.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2008; 32-4: 212-22]

Kata kunci: kanker sel skuamosa serviks uteri, kemoradiasi, radiasi, Infeksi HPV

Objective: To assess the expression of HPV virus which influenced to the therapy response of squamous cell of cervical cancer.

Material and methods: It was an intervention study without control by assessing and comparing the correlation of HPV infection with tumor response to chemoradiation and radiation in squamous cell uterine cervical carcinoma. The design of this study was quasi-experimental research.

Results: There were 45 patients which had fulfilled inclusion criteria. Twenty seven patients had chemoradiation and only 28 patients with radiation therapy. From HC-II examination before therapy was given, in chemoradiation group, there were only 1 patient (2.7%) with negative HPV and all patients in radiation group were HPV positive. From chemoradiation group, 8 patients (29.6%) had partial response. It was also found in 7 patients (25%) with radiation. After the therapy, 12 patients (42.9%) had HPV positive in radiation group which compared to chemoradiation group, there were 6 patients (22.2%). From HPV persistence group, there were 4 patients (22.2%) with partial response which compared to 11 patients (29.7%) from HPV negative group after radiation.

Conclusion: Chemoradiation tends to influence the persistency of HPV. Chemoradiation group with 22.2% patients have HPV persistent rather than 42.9% in radiation group and it has statistically insignificant ($P < 0.05$). Type of therapy influences to the clinical response. In chemoradiation group, 29.6% patients has partial response, and this response is found in 25% of radiation group. Persistency of HPV is not influenced to clinical response.

[Indones J Obstet Gynecol 2008; 32-4: 212-22]

Keywords: squamous cell of cervical cancer, chemoradiation, radiation, HPV infection.

PENDAHULUAN

Sampai saat ini Kanker Serviks Uteri (KSU) masih merupakan masalah serius dan begitu penting, mengingat jumlahnya yang masih cukup tinggi, juga pada umumnya ditemukan pada stadium yang telah lanjut.^{1,2}

Penyebab KSU belum secara pasti diketahui, meskipun demikian telah banyak diketahui bahwa keganasan serviks didahului adanya infeksi HPV yang akan menghasilkan lesi yang dikenal dengan lesi terkait HPV, di mana lesi ini perlu waktu bertahun-tahun untuk berubah menjadi kanker. Gene HPV didapatkan pada 99,7% jaringan kanker ser-

viks. Sedangkan Ishikawa melaporkan HPV-DNA didapatkan pada 77% penderita Skuamos sel KSU (KSSU).^{1,2} Pada wanita dengan neoplasia intraepitelial serviks didapatkan 94% HPV positif, sedangkan pada wanita normal 46%, dikatakan juga tipe virus, jumlah virus, dan varian HPV akan mempengaruhi *natural history* dari infeksi HPV. Banyaknya virus serta varian dari virus akan mempengaruhi persistensi serta progresivitas dari neoplasia serviks.^{1,2}

Banyak cara yang dapat dilakukan untuk melakukan deteksi HPV, antara lain *Southern Blot Hybridization* (SBH) merupakan *gold standard* sebagai deteksi HPV DNA, SBH dapat dilakukan pada *sample* yang *fresh* atau *frozen*. Tetapi SBH ini tidak dapat digunakan pada sediaan yang sudah diawetkan dengan parafin, karena proses *recovery* yang rendah dari berat molekul tinggi dari HPV, di samping itu dapat juga digunakan *immunohistochemistry*, *immunoprecipitation*.³ Untuk mendeteksi onkoprotein HPV cukup sulit oleh karena tidak sensitif dan tidak spesifiknya *monoclonal* antibodi serta sangat pendeknya *half-life* dari produk gene E6 dan E7. Oleh sebab itu metode standar untuk diagnosis infeksi HPV adalah berdasarkan pada deteksi HPV DNA.⁴

Saat ini HPV DNA *high risk* digunakan sebagai petanda adanya lesi awal pada diskariosis serviks, bahkan adanya tipe HPV DNA persisten dapat dijadikan sebagai prediktif yang kuat. Jika dihubungkan dengan pemeriksaan *pap test* dapat digunakan untuk menyimpulkan adanya kelainan *smears* abnormal yang minimal. Di samping itu tes HPV DNA juga berperan dalam *follow up* sesudah ablasi pada displasia serviks. Dengan adanya HPV DNA yang persisten sesudah terapi dapat digunakan sebagai prediktor kuat dalam hal penyakit residual atau kasus kekambuhan.⁴

Untuk mendeteksi HPV *high risk group* dapat digunakan pemeriksaan *Hybrid capture II* (HC-II) *test* dan HPV DNA *chip* (HD-C) *test*. Pada kasus NIS III mempunyai nilai prediksi positif sebesar 92,5% untuk HC-II dan 88,7% untuk HD-C.¹ Tetapi pada penelitian lain pada deteksi lesi intraepitelial serviks derajat tinggi nilai prediksi positif untuk HC-II adalah 4,5% dibandingkan PCR 3,6%, sedangkan nilai prediksi positif sebesar 99,6% dibandingkan dengan PCR yang 99,3%. Dikatakan juga sensitivitas untuk mendeteksi lesi intraepitelial derajat tinggi dengan HC-II adalah 85,2% dan 74% untuk PCR, sedangkan spesifisitas 67,2% untuk HC-II dan 64,1% untuk PCR. Sehingga untuk deteksi HSIL HC-II lebih baik dibanding PCR.⁵

Pengobatan KSSU pada stadium lanjut sampai saat ini masih belum memuaskan, sebaliknya lesi

pra kanker dan KSSU stadium dini dapat memberikan keberhasilan terapi sampai 100% bagi penderitanya. Radiasi masih merupakan terapi utama pada KSSU stadium lanjut, sedangkan kemoradiasi dapat menurunkan angka kematian sampai 50%. Masih banyak yang harus diteliti apa yang menyebabkan keberhasilan terapi dari KSSU pada tingkat selulernya. Dari suatu penelitian didapatkan 50% KSSU mengalami peningkatan *c-myc*, akan memiliki angka kelangsungan hidup dan bebas tumor yang lebih buruk serta mengalami metastasis keluar pelvis. Protein ras p21 juga diketahui berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk pada KSSU.⁴⁻¹⁰ Masih belum diketahui secara jelas apakah persistensi dari infeksi virus HPV akan mempengaruhi keberhasilan terapi dari KSSU. Pada penelitian yang bertujuan untuk melihat hubungan persistensi infeksi HPV dengan respons radiasi pada KSSU didapatkan bahwa penderita KSU dengan infeksi HPV-DNA persisten setelah radiasi, mempunyai nilai prediksi yang tinggi untuk *local disease free survival* (LDFS) dan *overall survival* (OS).¹¹

Status HPV mempunyai nilai prediktif yang signifikan untuk *overall survival time*, juga status HPV dan *Loss of Heterozygosity* (LOH) mempunyai nilai prediktif yang signifikan terhadap *disease-free survival time*.¹²

Untuk memprediksi *outcome* penderita KSSU setelah radioterapi dapat dilakukan pemeriksaan status p53, status HPV, LOH pada kromosom 3p21.3, 6p21.1, 17p13.1, dan 18q21.2. Status p53 *mutant* maupun *wild type* tidak mempunyai perbedaan bermakna terhadap *overall survival* dan *disease-free survival*.¹²

KSSU yang mendapat terapi dengan radiasi akan menghasilkan HPV DNA negatif masih merupakan postulat yang belum jelas jika dibandingkan dengan CIN yang mendapat terapi dengan prosedur operasi. Di samping itu ukuran tumor juga akan mempengaruhi keberhasilan terhadap hilangnya virus HPV.

Persistensi HPV DNA pascaterapi mempunyai sensitivitas 34% dan spesifisitas 92,9% sebagai prediksi terjadinya lokal rekuren. Meskipun demikian peranan perubahan genetik juga diperlukan untuk perkembangan dan progresivitas tumor, oleh karena virus HPV tidak selalu ditemukan pada KSSU.^{11,12} Dikatakan 10-20% infeksi HPV yang persisten akan berkembang menjadi lesi prakanker derajat tinggi.¹³

Modalitas yang digunakan untuk pengobatan KSSU antara lain operasi dan radioterapi, baik secara tunggal maupun secara kombinasi. Pada stadium dini dengan tanpa penyebaran limpatik biasanya digunakan operasi, tetapi pada kasus stadium

awal dengan penyebaran lokal digunakan operasi dengan kombinasi radiasi. Penggunaan kemoterapi hanya berperan sebagai terapi sekunder dalam pengelolaan KSSU.³

Sejak ditemukannya sinar pengion oleh WC Röntgen serta radioisotop oleh Married an Pierre Curie, radioterapi memegang peranan penting dalam terapi KSU. Radioterapi ini terbukti dapat mengendalikan tumor lokoregional terutama pada kasus KSU stadium dini yang tidak mengalami pembedahan. Dengan adanya teknologi perangkat lunak seperti komputerisasi, perencanaan 3 dimensi, dosimetri serta adanya perangkat keras berupa *Multi leaf collimator* (MLC), teknik rotasi, metode brakiterapi dengan *afterloading High Dose Rate*, juga sumber radioisotop. Maka kontrol lokal akan menjadi lebih baik serta efek samping semakin rendah.^{11,12}

American Society of Radiation Oncology (ASTRO), pada tahun 2005 menyatakan bahwa 66% penderita kanker akan memerlukan terapi radiasi.¹⁴ Kemoradioterapi pada KSSU akan meningkatkan kontrol lokal serta meningkatkan kesintasan jika dibandingkan dengan hanya radiasi saja, di samping itu juga akan menurunkan risiko kematian antara 30-50%.¹² Beberapa regimen kemoterapi digunakan sebagai *neoadjuvant* mempunyai respons terapi 75-93,7% dengan kesintasan tiga setengah tahun. Penelitian Morris dkk mendapatkan bahwa radioterapi dengan kemoterapi cisplatin dan Fluorouracil akan meningkatkan kesintasan penderita kanker serviks stadium lanjut.¹² Pada penelitian tersebut didapatkan pengamatan lanjut 43 bulan, kelangsungan hidup 5 tahun pada penderita yang mendapat kemoterapi dan radiasi, serta 58 % yang hanya mendapat radiasi.

RUMUSAN MASALAH

Pada penelitian yang bertujuan untuk melihat hubungan persistensi infeksi HPV dengan respons radiasi pada KSU didapatkan bahwa penderita KSU dengan infeksi HPV-DNA persisten setelah radiasi, mempunyai nilai prediksi yang tinggi untuk *local disease free survival* (LDFS) dan *overall survival* (OS). Pada penelitian tersebut didapatkan 56,7% dengan HPV persisten setelah radiasi, dan di antara pasien tersebut 90,9% mengalami komplis respons. Di antara 90,9% tersebut, 21,7% dalam perkembangannya terjadi lokal rekurensi. Sedangkan pada penelitian sebelumnya yang hanya melihat keberadaan HPV-DNA sebelum radiasi dikatakan kemungkinan terdapat hubungan antara keberadaan

HPV dengan keberhasilan serta prognosis dari penyakit. Sedangkan menghilangnya HPV setelah radioterapi berlangsung antara 1 sampai 2 bulan.⁹

Dari hal tersebut di atas muncul beberapa masalah yang akan dibahas dalam tulisan ini, antara lain:

- Apakah metode terapi pada KSSU dengan kemoradiasi dibanding radiasi saja akan berpengaruh terhadap adanya perbedaan ekspresi HPV.
- Apakah kemoradiasi akan menghasilkan respons terapi yang lebih baik dibanding radiasi saja, jika didasarkan atas ekspresi HPV.
- Apakah kejadian infeksi HPV pascaterapi dapat digunakan sebagai penilaian respons terapi.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan studi intervensi tanpa kontrol, dengan menilai dan membandingkan hubungan infeksi HPV dengan respons tumor terhadap radiasi saja dengan kemoradiasi pada KSSU. Desain penelitian ini adalah kuasi eksperimental, tanpa randomisasi. Tidak dipakainya randomisasi ini karena berhubungan dengan kemampuan finansial penderita dalam pengobatan radioterapi.

Penelitian dilakukan di Divisi Onkologi FKUI RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan di subbagian ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang. Dimulai dari 1 Februari 2006 sampai 30 September 2006 atau sampai jumlah sampel terpenuhi.

Subjek penelitian adalah penderita KSSU stadium IIB sampai IVA yang menjalani perawatan di Divisi Onkologi Ginekologi Departemen Obstetri Ginekologi FKUI/RSUPN-CM dan FKUNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang serta penderita KSU yang berobat ke poliklinik Onkologi Ginekologi Departemen Obstetri Ginekologi FKUI/RSUPN-CM dan FKUNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi adalah 1. Penderita Karsinoma sel Skuamosa serviks stadium IB - IVA sesuai dengan klasifikasi FIGO, 2. Hasil pemeriksaan patologi anatomi Karsinoma sel Skuamosa, 3. ECOG skor kurang dari dua, 4. Fungsi ginjal dan hati baik, 5. Mendapat terapi kemoradiasi atau radiasi saja, 6. Pasien memungkinkan dan bersedia menjalani pemeriksaan.

HASIL DAN DISKUSI

Selama periode 1 Februari 2006 sampai 30 September 2006 didapatkan 27 penderita Karsinoma sel

epidermoid serviks uteri stadium lanjut yang mendapat kemoradiasi (kelompok I) yang memenuhi kriteria penelitian, terdiri dari stadium IB 1 (3,7%) penderita, IIB 9 (33,3%) penderita, IIIA 2 (7,4%) penderita, IIIB 15 (55,6%), serta 28 penderita karsinoma sel epidermoid serviks uteri stadium lanjut yang hanya mendapat radiasi (kelompok II) yang memenuhi kriteria penelitian terdiri dari stadium IB dan IIA tidak ada, IIB 9 (32,1%) penderita, IIIA 6 (21,4%) penderita, IIIB 12 (42,9%) penderita, IVA 1 (3,7%) penderita, dan IVB tidak ada. Pada penelitian ini tidak ada penderita dengan stadium IIA.

Pada periode penelitian didapatkan 45 penderita KSU yang memenuhi syarat penelitian.

Dari 41 penderita KSU stadium lanjut yang mendapat kemoradiasi, 1 penderita dalam pengamatan meninggal sebelum dilakukan intervensi. 3 kasus dilakukan operasi radikal. Dari 37 penderita tersebut pada pemeriksaan HPV dengan *Hybrid Capture II* (HC II) hanya 1 penderita (2,7%) yang dijumpai HPV negatif sebelum dilakukan intervensi. Pada kelompok ini 27 penderita (73%) besar lesi lebih dari 4 cm. Dari 27 penderita ini 1 penderita (3,7%) setelah intervensi terapi menghasilkan *partial response*. Sedangkan dari kelompok yang hanya mendapat radiasi saja dari 28 penderita semua pemeriksaan HPV HC II didapatkan semua positif HPV. Dari kelompok ini 1 kasus meninggal sebelum dilakukan intervensi terapi. Dari kelompok ini 19 pasien (79%) dengan besar lesi kurang dari 4 cm. Pada kelompok ini belum dapat dievaluasi tentang keberhasilan terapi klinik. Karakteristik penderita ditampilkan pada Tabel 1.

Reaksi Limfosit				
Keras	12 (42,9%)	12 (44,4%)		0,91
Ringan	16 (57,1%)	15 (55,6%)		
Nekrosis				
Tidak ada	2 (7,1%)	4 (14,8%)		0,31
Ringan	17 (60,7%)	11 (40,7%)		
Keras	9 (32,1%)	12 (44,4%)		
Invasi Vaskuler				
Ya	14 (50%)	9 (33,3%)		0,33
Tidak	14 (50%)	18 (66,7%)		
Metastase selama pengamatan				
Ya	5 (17,9%)	0 (0%)		0,067
Tidak	23 (82,1%)	27 (100%)		
Ukuran Lesi				
> 4 cm	21 (75%)	18 (66,7%)		0,70
≤ 4 cm	7 (25%)	9 (33,3%)		
Kadar Hb				
< 10 g%	16 (57,1%)	17 (63,0%)		0,87
≥ 10 g%	12 (42,9%)	10 (37,0%)		
Paritas				
< 2	23 (82,1%)	17 (63%)		0,19
≥ 2	5 (17,9%)	10 (37%)		
Jenis Radiasi				
Linac	7 (25%)	19 (70,4%)		0,002
Cobalt	21 (75%)	8 (29,6%)		
Perkawinan				
> 1	5 (17,9%)	5 (18,5%)		1,00
1	23 (82,1%)	22 (81,5%)		
HPV sebelum terapi				
Positif	28 (100%)	26 (96,3%)		0,98
Negatif	0 (0%)	1 (3,7%)		

*) : uji-t independent

**): uji-Chi-square

Tabel 1. Karakteristik penderita KSU

Variabel	Jenis Terapi		Nilai-p
	Radiasi (n = 28)	Kemoradiasi (n = 27)	
Umur (tahun)	48,1 (± 9,92)	49,6 (± 8,56)	0,54*
Stadium			
I b	0 (0%)	1 (3,7%)	0,36
II b	9 (32,1%)	9 (33,3%)	
III a	6 (21,4%)	2 (7,4%)	
III b	12 (42,9%)	15 (55,6%)	
IV a	1 (3,7%)	0 (0%)	
Keratinisasi			
Ya	12 (42,9%)	13 (48,1%)	0,69
Tidak	16 (57,1%)	14 (51,9%)	
Diferensiasi			
Baik	7 (25%)	10 (37,0%)	0,20
Sedang	16 (57,1%)	16 (59,3%)	
Jelek	5 (17,9%)	1 (3,7%)	

Dengan uji *T independent* pada kelompok penderita dengan radiasi saja, didapatkan rerata umur 48,1 tahun sedangkan kelompok kemoradiasi rerata umur 49,6 tahun. Pada penelitian ini usia termuda adalah 27 tahun dan usia tertua 68 tahun.

Dengan analisa *Chi-square*, hampir semua variabel menunjukkan tidak adanya kemaknaan dari 2 kelompok perlakuan. Stadium, diferensiasi, keratinisasi, reaksi limfosit, nekrosis, invasi vaskular, ukuran lesi, kadar Hb, paritas, jumlah perkawinan, adanya metastase selama pengamatan, pemeriksaan HPV sebelum terapi menunjukkan hasil yang tidak bermakna ($P > 0,05$). Untuk jenis radiasi menunjukkan hasil yang bermakna ($P < 0,05$).

Pada analisa stadium penyakit, proporsi terbanyak adalah stadium IIIB pada kedua kelompok, yaitu 42,9% pada kelompok yang mendapat radiasi

saja dan 55,6% pada kelompok yang mendapat kemoradiasi.

Sedangkan pada analisa diferensiasi, pada kelompok kemoradiasi hanya 1 penderita (3,7%) yang didapatkan dengan diferensiasi jelek. Tetapi 5 penderita (17,9%) dengan diferensiasi buruk terdapat pada kelompok radiasi saja.

Pada analisa mengenai ada tidaknya metastase, pada kelompok kemoradiasi semua penderita tidak dijumpai adanya metastase jauh. Metastase ini timbul selama pengamatan penderita. Begitu juga terhadap HPV sebelum terapi. Pada kelompok radiasi semua penderita didapatkan pemeriksaan HPV positif, sedang pada kelompok kemoradiasi didapatkan 1 penderita dengan HPV negatif.

Sulit dilakukan analisa hubungan antara pemeriksaan HPV sebelum terapi dengan respons terapi, karena semua penderita didapatkan HPV positif dan pada kelompok kemoradiasi hanya satu penderita yang didapatkan HPV negatif.

Faktor risiko untuk skuamos sel karsinoma antara lain lama pemakaian pil kontrasepsi, merokok, faktor reproduktif, serta perilaku seksual secara meta-analisis sangat berpengaruh.¹⁵ Pada penelitian ini kami tidak memasukkan faktor pil kontrasepsi dan merokok karena sulitnya mendapatkan data secara akurat.

Ada perbedaan distribusi antara kelompok kemoradiasi dan radiasi, di mana kelompok kemoradiasi lebih banyak menggunakan radiasi Linac (70,4%) sedangkan kelompok radiasi lebih banyak menggunakan Cobalt (75%).

Hubungan antara jenis terapi dengan respons terapi

Hasil uji hipotesis menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara jenis terapi dengan respons terapi ($P > 0,05$). Hasil uji hipotesis secara lengkap tersaji dalam Tabel 2.

Tabel 2. Hubungan jenis terapi dengan respons terapi

$$X^2 = 0,007; RR = 0,84 \text{ (95\% CI = 0,35-2,00)}$$

Pada kelompok radiasi saja, 7 penderita (25%) memberikan respons terapi parsial, sedangkan pada kelompok kemoradiasi 8 penderita (29,6%) memberikan respons terapi parsial. Hal ini menunjukkan bahwa jenis terapi tidak mempunyai hubungan yang bermakna dengan respons terapi ($p=0,93$).

Hubungan antara jenis terapi dengan persistensi infeksi HPV

Hasil uji hipotesis menunjukkan tidak ada hubung-

an antara jenis terapi dengan persistensi HPV (nilai- $p > 0,05$). Namun, terdapat kecenderungan bahwa pada penderita yang mendapat radiasi saja proporsi persistensi HPV lebih besar (42,9%) dibanding pada kelompok yang mendapat kemoradiasi (22,2%). Hasil uji hipotesis secara lengkap, tersaji dalam Tabel 3.

Tabel 3. Hubungan jenis terapi dengan persistensi infeksi HPV

Jenis Terapi	Persistensi Infeksi HPV		Nilai-p
	Positif	Negatif	
Radiasi	12 (42,9%)	16 (57,1%)	0,18
Kemoradiasi	6 (22,2%)	21 (77,8%)	

$$X^2 = 1,80; RR = 1,93 \text{ (95\% CI = 0,84 - 4,40)}$$

Hubungan antara persistensi infeksi HPV dengan respons terapi

Hasil uji *Chi-square* membuktikan tidak ada hubungan antara persistensi infeksi HPV dengan respons terapi (nilai- $p > 0,05$). Pada penderita dengan HPV persisten didapatkan 4 (22,2%) dengan parsial respons, sedangkan penderita dengan HPV negatif pasca terapi didapatkan parsial respons terapi 11 (29,7%) penderita.

Tabel 4. Hubungan persistensi HPV dengan respons terapi

Persistensi HPV	Respons Terapi		Nilai-p
	Parsial	Komplit	
Positif	4 (22,2%)	14 (77,8%)	0,792
Negatif	11 (29,7%)	26 (70,3%)	
Positif	7 (25,0%)	21 (75,0%)	0,93
Negatif	8 (29,6%)	19 (70,4%)	

$$X^2 = 0,07; RR = 0,75 \text{ (95\% CI = 0,28 - 2,02)}$$

Tiga bulan setelah menjalani terapi dilakukan evaluasi terhadap persistensi infeksi HPV dan respons terapi, di mana hasilnya menunjukkan 18 penderita (30,9%) yang masih dijumpai HPV positif dan 15 penderita (27,3%) yang respons terapinya parsial.

DISKUSI

Peranan beberapa tipe HPV dalam kejadian KSU secara epidemiologi merupakan suatu kejadian

yang unik, hal ini karena tidak begitu bergantung kepada studi populasi, studi desain, serta metode deteksi, dan teknik pengambilan HPV. HPV DNA dapat dideteksi pada 99% kasus kanker serviks, lebih dari 94% pada Neoplasia Intra-epitelial Serviks (NIS), dan pada serviks normal HPV didapatkan pada lebih dari 46%.¹⁴

Pada penelitian ini pemeriksaan HPV dengan menggunakan *Hybrid capture II* (HC-II), 98% didapatkan pemeriksaan HPV positif sebelum terapi. Hanya 1 penderita didapatkan HPV negatif sebelum terapi yaitu dari kelompok kemoradiasi. Pemeriksaan HC-II merupakan pemeriksaan kualitatif dengan melihat ada tidaknya virus HPV risiko tinggi yaitu tipe 16, 18, 31, 33, 36, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, dan 68. Pemeriksaan HC-II bukan merupakan pemeriksaan kuantitatif, sehingga tidak dapat menganalisa jumlah virus HPV yang menginfeksi. Pada pemeriksaan HC-II ini melihat nilai *cut off* dari rata-rata *Relative Light Unit* (RLU) serta jumlah copi DNA HPV per mililiternya.

Persistensi HPV

Beberapa penelitian mengatakan bahwa banyaknya jumlah virus HPV yang menginfeksi berhubungan dengan persistensi dan progresi dari neoplasia serviks. Tetapi ada juga banyaknya jumlah virus yang menginfeksi ini berhubungan dengan lesi intraneoplasma serviks derajat tinggi.¹⁶

Persistensi infeksi HPV ini ada yang menghubungkan dengan karakteristik dari penderita seperti usia tua, penggunaan oral kontrasepsi lebih dari 2 tahun, jumlah pasangan seksual pada 5 tahun terakhir.¹⁶

Dari penelitian ini dengan rerata umur 48,1 tahun untuk kelompok radiasi saja dan 49,6 tahun untuk kelompok kemoradiasi, terdapat 42,9% (12 penderita) dengan HPV persisten pada kelompok radiasi saja dan 22,2% (6 penderita) dengan HPV persisten pada kelompok kemoradiasi. Dari perbedaan ini tampak bahwa jenis terapi cukup berpengaruh terhadap persistensi HPV, di mana kelompok kemoradiasi mempunyai persistensi HPV yang lebih kecil dibandingkan dengan kelompok radiasi saja, tetapi perbedaan ini secara statistik tidak bermakna. Penelitian ini tidak dapat mengevaluasi pengaruh persistensi terhadap penggunaan oral kontrasepsi karena sulitnya didapatkan data.

Persistensi HPV DNA pascaterapi mempunyai sensitivitas 34% dan spesifisitas 92,9% sebagai prediksi terjadinya lokal rekuren.¹² Sedangkan Ho dan Franco mendapatkan bahwa persistensi infeksi *high-risk* HPV berhubungan signifikan dengan progresivitas dari penyakit.¹⁷

Hubungan jenis terapi dengan respons terapi

Hasil uji hipotesis menunjukkan tidak ada hubungan antara jenis terapi (radiasi dan kemoradiasi) dengan respons terapi ($P=0,93$). Pada kelompok yang mendapat kemoradiasi, proporsi pasien yang mempunyai respons terapi parsial (29,6%) sedikit lebih banyak dibanding pada kelompok yang mendapat radiasi saja (25%), hasil ini membuktikan pengaruh kemoterapi yang diberikan secara bersamaan dengan radiasi masih dipertanyakan, di mana pengaruh kemoterapi tersebut, meskipun berbagai teori mengatakan bahwa kemoterapi akan meningkatkan sensitivitas radiasi terhadap sel tumor.

Infeksi HPV memegang peranan penting dalam proses onkogenesis KSU. HPV dan Gen E2 merupakan parameter prognostik untuk *outcome* klinik dan prediksi respons radiasi. Adanya integrasi genome virus ke DNA sel *host* sebagai target molekuler memegang peranan penting terhadap respons terapi pada Kanker dengan HPV positif. Tumor dengan HPV positif mempengaruhi secara signifikan dalam hal remisi komplis secara klinis sebesar 67% dibanding HPV negatif sebesar 33%, di samping itu HPV positif juga berpengaruh secara signifikan pada *survival disease-free survival*, *local progression-free survival*, dan *clinical response*. Sedangkan region gen E2 yang intak akan berpengaruh pada *disease free survival*. Pada kanker oropharing dengan HPV positif dikatakan lebih radio-sensitif, mempunyai lokal kontrol yang lebih baik serta kelangsungan hidup yang lebih baik. Penelitian Hampson mendapatkan bahwa ekspresi protein E6 yang berlebihan akan menjadi promotor untuk perkembangan tumor serta menyebabkan terjadinya radioresistensi. Sedangkan Song dapat menunjukkan bahwa Protein E6 dan E7 dapat menggagalkan proses hambatan sintesa DNA pada epidermis melalui proses radiasi ionisasi setelah terapi. Peningkatan protein p53 dan p21 sesudah radiasi akan menekan E6, tetapi tidak menekan E7. Hal ini menunjukkan bahwa hambatan terhadap infeksi HPV yang akan mempengaruhi respons klinik, tetapi hal ini masih kontroversi.¹⁸

Degradasi *wild-type* p53 oleh E6 tidak akan menghilangkan seluruh fungsi p53 sampai terjadi mutasi somatik dari gene p53.¹⁹

Ishikawa mendapatkan adanya korelasi antara HPV positif pada KSU stadium IIIB dengan *wild-type* p53 akan memberikan hasil terapi yang lebih baik setelah radioterapi. Sedangkan Harima mendapatkan bahwa pasien dengan HPV negatif mempunyai *survival* yang lebih pendek dibanding kelompok dengan HPV positif.¹⁸

Dari penelitian ini didapatkan bahwa penderita KSU yang hanya mendapat radiasi saja mempunyai

proporsi persistensi HPV yang lebih besar (42,9%) dibandingkan dengan yang mendapat kemoradiasi (18,5%), RR 2,3, CI = 0,94 - 5,68. Ini menunjukkan adanya kecenderungan kemungkinan terjadinya persistensi 2,3 kali pada kelompok radiasi dibandingkan dengan yang mendapat kemoradiasi. Hubungan antara jenis terapi dengan persistensi HPV ini menunjukkan ada perbedaan, di mana yang mendapat kemoradiasi lebih baik dibanding dengan yang hanya mendapat radiasi saja, tetapi perbedaan ini secara statistik tidak berhubungan bermakna ($p=0,09$).

Hasil penelitian menunjukkan tidak ada hubungan antara persistensi HPV dengan respons terapi ($p=0,79$). Dari 18 pasien yang HPV persisten, 4 penderita (22,2%) mempunyai respons terapi parsial, sedangkan dari 37 pasien yang HPV negatif pascaterapi, terdapat 11 pasien (29,7%) yang mempunyai respons terapi parsial. Hasil ini menunjukkan bahwa respons terapi parsial justru lebih banyak terjadi pada kelompok yang HPV negatif pascaterapi. Ini menunjukkan bahwa hilangnya infeksi HPV tidak berhubungan langsung dengan perbaikan respons terapi, atau HPV pascaterapi tidak terdeteksi. Adanya DNA tumor pada sirkulasi plasma dan serum akan menyebabkan keadaan ini, dikatakan 25% DNA tumor berada dalam sirkulasi. Adanya DNA tumor dalam plasma atau serum ini jelas akan mempengaruhi nilai diagnostik dan prognostik.

DNA HPV akan tampak 12-50% pada plasma penderita KSU sebelum dilakukan radioterapi.²⁰ Hasil penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan dengan penelitian-penelitian sebelumnya, tetapi penelitian ini tidak menganalisa tentang LDFS maupun OAS.

Pada penelitian lain yang bertujuan untuk melihat hubungan persistensi infeksi HPV dengan respons radiasi pada KSU didapatkan bahwa penderita KSU dengan infeksi HPV-DNA persisten setelah radiasi, mempunyai nilai prediksi yang tinggi untuk *local disease free survival* (LDFS) dan *overall survival* (OAS). Pada penelitian tersebut didapatkan 56,7% dengan HPV persisten setelah radiasi, dan di antara pasien tersebut 90,9% mengalami komplis respons. Di antara 90,9% tersebut 21,7% dalam perkembangannya terjadi lokal rekurensi. Kejadian rekuren tersebut 7,1% terjadi pada kasus dengan HPV negatif pascaterapi dan 34% pada kasus HPV positif pascaterapi. Sedangkan waktu rata-rata yang diperlukan untuk terjadinya kekambuhan pada kasus HPV positif pascaterapi adalah 13 bulan, sedangkan untuk kasus HPV negatif pascaterapi adalah 39 bulan.^{8,13} Analisa hasil tersebut secara klinis

memberikan gambaran bahwa rekurensi terjadi lebih besar kemungkinannya dan lebih cepat terjadi pada lesi dengan HPV persisten. Dari penelitian lain dikatakan persistensi HPV untuk stadium IB 33%, Stadium IIB 50%, dan stadium IIIB 42%.²¹

Pada KSU dengan HPV negatif mempunyai signifikan yang rendah dibandingkan dengan infeksi HPV positif pada *overall survival* dan *disease-free survival*, dikatakan peranan status p53, LOH pada 3p21.3, dan LOH pada 17p13.1 belum dapat dibuktikan sebagai prognostik faktor. LOH pada 18q21.2 merupakan faktor prediksi sekunder untuk penderita KSSU yang mendapat radioterapi. Dari penelitian lain didapatkan ada hubungan signifikan antara LOH, ukuran tumor lebih dari 6 cm serta respons radiasi. Secara multivariat analisis dikatakan status HPV mempunyai prediktif yang signifikan untuk *overall survival time*, juga status HPV dan LOH mempunyai nilai prediktif yang signifikan terhadap *disease-free survival time*.⁴ Tetapi ada satu penelitian yang mengatakan bahwa HPV positif tidak mempunyai nilai prognostik terhadap analisis *survival time*.¹⁸

TIBE HISTOLOGIS

Tipe histologi skuamos sel pada karsinoma serviks dikatakan pada stadium Ib dan II mempunyai angka kejadian yang lebih rendah secara signifikan dalam hal kejadian rekuren lokal serta kelangsungan hidup dibandingkan dengan tipe adeno atau adenoskuamosa. Adenokarsinoma mempunyai prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan tipe histologi skuamosa, hal ini oleh beberapa penulis dikatakan karena adanya *bulkier disease*, serta meningkatnya resistensi terhadap radioterapi, serta kemungkinan penyebaran ke intraperitoneal. Insiden penyebaran ke nodus limpatikus didapatkan 31,6% pada tipe adeno sedangkan tipe skuamos didapatkan 14,8%. Pada tipe adeno metastasis jauh didapatkan 37% sedangkan skuamos hanya 21% pada stadium serta ukuran tumor yang sama. Penyebaran ke ovarium terjadi 63% pada tipe adeno sedangkan tipe skuamos hanya 1,3%. Tetapi beberapa penelitian juga mendapatkan tidak ada perbedaan antara tipe adeno dengan skuamos dalam hal rekurensi dan *survival*.²²

Adanya invasi limfovaskuler merupakan prognostik faktor yang penting untuk terjadinya lokal rekuren pada stadium I dan II. Dikatakan bahwa angka kejadian lokal rekuren pada stadium I-IIa dengan limponodi vaskuler invasi sebesar 32% di-

bandingkan hanya 3% pada yang tanpa invasi limfovaskuler. Tetapi beberapa studi juga mengatakan ada tidaknya invasi limfovaskuler tidak mempunyai nilai prediksi untuk kejadian lokal rekuren serta nilai prognostik. Invasi limfovaskuler ini juga merupakan salah satu prognostik faktor untuk bebas tumor serta *survival*, di mana pada stadium Ib dengan invasi limfovaskuler 3 tahun bebas tumor sebesar 77% sedangkan yang tidak adanya invasi limfovaskuler sebesar 88,9%.²²

Invasi limfovaskuler juga tidak berpengaruh terhadap keberhasilan terapi, di mana didapatkan $p=0,33$. Pengaruh adanya invasi limfovaskuler ini dalam kepustakaan lebih jelas pada kejadian rekurensi.

PENGARUH RADIASI

Sampai saat ini radiasi merupakan modalitas rutin sebagai terapi KSU *locally advanced*. Terapi radiasi ini sering digunakan pada *local* rekuren KSU, menurut Hunter, untuk Stadium I 3-8%, dan 45% untuk stadium III. Sedangkan menurut West, volume tumor, stadium, diferensiasi, keterlibatan nodus limpatikus, *Tumor Proliferation Index*, dan ekspresi *growth factors* memegang peranan penting pada keberhasilan radioterapi KSU.²³ Pada beberapa tahun terakhir terdapat perubahan standar terapi KSU dari radiasi saja menjadi kemoradiasi berdasarkan cisplatin. Dari metaanalisis didapatkan kemoradiasi yang berdasarkan cisplatin akan meningkatkan 12% kelangsungan hidup 5 tahun dibandingkan dengan yang hanya radiasi saja. Pada penelitian lain KSU stadium IB - IIB dengan lesi tumor lebih dari 4 cm yang membandingkan antara kemoradiasi dengan neoajuan kemoterapi didapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada invasi limponodi dan parametrium dan ukuran tumor, untuk respons klinik didapatkan kelompok kemoradiasi lebih baik dibanding dengan neoajuan kemoterapi di mana perbedaan ini sangat bermakna. Pada penelitian tersebut *complete response* hanya 10% sedangkan *partial response* 90%.⁸

Pengaruh keberhasilan ionisasi radioterapi terhadap respons terapi akan berhubungan dengan kerusakan dan perbaikan DNA, apoptosis, dan gangguan siklus sel. Jika melihat hal ini keberadaan p53 *mutant*, bcl-2, p21, dan protein *bax* akan mempengaruhi keberhasilan ionisasi radioterapi, di samping itu adanya *minichromosome maintenance* (MCM) 2 yang merupakan *marker* proliferasi. Secara bersama-sama, *biological marker* tersebut akan mempengaruhi keberhasilan ionisasi radioterapi

sehingga akan mempengaruhi respons radiasi. Pada kasus tumor yang radioresisten 15% masih didapatkan bcl-2 dan p21, dan 34% masih didapatkan p53, hal ini tidak tampak pada kasus tumor yang radiosensitif. MCM 2 yang merupakan *marker* proliferasi masih didapatkan pada kelompok tumor radio sensitif maupun radioresisten. Sedangkan 75% antibodi *bax* positif pada tumor yang radiosensitif, untuk tumor radio-resisten 81% tidak dijumpai adanya antibodi *bax*. Dari kelompok radioresisten, masih dijumpai lebih 80% *marker* proliferasi MCM 2 dibandingkan dengan kelompok radiosensitif didapatkan 40% MCM 2. Dibandingkan dengan Ki 67 dan PCNA, MCM 2 ini merupakan *marker* yang lebih baik.²⁴ Dari penelitian ini jika melihat hal tersebut di atas, di mana radiasi dan kemoradiasi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna karena masih dipengaruhi faktor *marker* biologik sebelum dilakukan radioterapi, terutama *bax* dan MCM 2. Diketahui protein *bax* akan menginduksi apoptosis melalui fraksinasi radiasi, sedangkan MCM 2 akan melakukan *down regulation* diferensiasi sel dan merupakan *marker* spesifik proliferasi sel.²⁴ Dikatakan HPV akan menghilangkan fungsi *wild type* P53 sehingga akan mempengaruhi respons terhadap radioterapi. Berdasarkan hal inilah maka HPV dijadikan *marker* prognostik.²¹

KEMOTERAPI

Peranan kemoterapi pada pemberian ajuvan masih banyak perbedaan pendapat. Dari penelitian ini kelompok penderita yang mendapat radiasi mempunyai komplis respons 75% sedangkan pada kelompok kemoradiasi didapatkan komplis respons 70,4%. Meskipun perbedaan ini secara statistik tidak bermakna ($p=0,93$), masih harus dikaji lagi sampai di mana dan sejauh mana peranan kemoterapi dalam proses penyembuhan karsinoma serviks.

Pada stadium tertentu, neoajuan kemoterapi yang diikuti dengan radiasi dikatakan tidak begitu bermanfaat, tetapi jika dilanjutkan dengan operasi akan meningkatkan 5 tahun kelangsungan hidup sebesar 15% jika dibandingkan yang hanya mendapat radiasi saja.^{7,23} Neoajuan kemoterapi digunakan hanya untuk tujuan mengurangi besar tumor sebelum dilakukan operasi atau radiasi.⁸

Dikatakan bahwa kombinasi cisplatin dengan vinorelbin merupakan regimen yang aktif untuk terapi KSU stadium dini dan stadium lanjut, dengan toksisitas hematologi sedang dan neurotoksisitas pe-

rifer derajat.³ Kim dkk dalam penelitian KSU stadium I dan IIA dengan *bulky tumor* yang mendapat kemoterapi cisplatin, vinblastin, dan bleomycin sebelum dilakukan radikal histerektomi, didapatkan komplis respons 44% dan parsial respons 50%.⁸

Pada penelitian lain didapatkan pada KSU stadium II dan IIIB yang mendapat kemoterapi kombinasi cisplatin, vinblastin, dan bleomycin dengan radiasi atau hanya radiasi saja sebelum operasi didapatkan hanya 22% mengalami komplis respons sebelum operasi. Metode neoajuvan kemoterapi dan kemoradiasi bermanfaat untuk meningkatkan operabilitas penderita KSU pada stadium IB-IIIB *bulky* dengan mengurangi besar tumor, radioterapi akan mempunyai efek penurunan daerah hipoksia *central* dari tumor, di samping itu neoajuvan kemoterapi akan meningkatkan efek radioterapi karena berkurangnya besar tumor. Jika tidak ada fasilitas braki-terapi dan operasi, maka neoajuvan kemoterapi merupakan pilihan kedua.⁷

Penelitian lain mendapatkan penderita KSU yang mendapat kemoradiasi dengan epirubicin dengan radiasi eksternal mempunyai komplis respons yang lebih baik secara bermakna dibandingkan dengan yang hanya mendapat radiasi saja.²⁵

Interaksi antara kemoterapi dan radiasi mempunyai banyak postulat, aktivitas tersebut akan berpengaruh terhadap populasi sel tumor yang berbeda-beda. Penurunan populasi sel tumor setelah radiasi disebabkan karena efek kemoterapi, kelompok sel tumor yang berpindah dari fase G pada siklus sel menuju fase yang respons terhadap terapi akan meningkat, oksigenasi tumor yang meningkat selama radiasi akan meningkatkan aktivitas sitostatika dan radiasi sendiri akan mengecilkan massa tumor. Kemoradiasi akan berefek langsung pada sitotoksitas sel tumor, sinkronisasi sel tumor, serta menghambat perbaikan sel tumor pada keadaan sublethal karena radiasi. Tujuan kemoterapi sesudah kemoradiasi adalah untuk mematikan mikrometastase sel tumor yang lolos dari radiasi.²⁵

KEMORADIASI

Secara teori mekanisme biologi dari kemoradiasi merupakan gabungan antara aktivitas sitostatika dan radiasi, yang bekerja pada fase siklus sel yang berbeda serta sub populasi sel tumor yang berbeda pula. Fraksinasi radiasi akan menurunkan repopulasi sel tumor, meningkatkan pengumpulan kembali sel tumor dari fase G₀ ke fase siklus sel yang respons terhadap terapi, serta menghambat perbaikan sel yang sublethal karena kerusakan radiasi. Cis-

platin bersama hydroxyurea dan fluorouracil merupakan kemoterapi yang bersifat meningkatkan radiosensitivitas.²⁶

Cisplatin yang bersifat sitotoksik mempunyai mekanisme aktivitas radiosensitisasi dengan menghambat perbaikan sel tumor yang sublethal, kemampuan mematikan sel tumor yang rusak karena radiasi serta sensitisasi sel yang hipoksia.

ANEMIA

Dalam beberapa penelitian dikatakan bahwa keadaan anemia akan memberikan respons terapi yang jelek dan akan mengurangi *survival* pada wanita yang menjalani radioterapi atau kemoradiasi pada KSU stadium lanjut. Kadar hemoglobin sebelum dan selama menjalani *adjuvant* radioterapi sangat penting. *Adjuvant chemotherapy* akan mengurangi rekurensi lokal tumor, meningkatkan bebas tumor serta *survival* dari penderita. Sebagai prognostik faktor pada pasien yang menjalani *adjuvant chemotherapy* antara lain *grading* penyakit, tipe histologi, stadium tumor, ukuran tumor, keterlibatan nodus limpatikus, penyebaran ke parametrium, invasi stromal, dan *DNA index*. Konsep oksigenasi tumor dan hipoksia akan menyebabkan terjadinya radiasi resisten.²⁷

Enam belas penderita (57,1%) kelompok radiasi mempunyai kadar hemoglobin yang kurang dari 10% dibandingkan dengan kelompok kemoradiasi 17 (63%). Kadar hemoglobin yang rendah seharusnya juga berpengaruh terhadap respons terapi di samping *survival*, tetapi hal ini kemungkinan karena perbaikan kadar Hb sebelum terapi, sehingga pengaruh radiasi dapat optimal, sebaiknya keadaan kadar Hb ini dievaluasi juga selama mendapat terapi, tidak hanya kondisi sebelum terapi saja. Tetapi anemia yang terjadi tidak hanya akibat dari penyakit kanker, tetapi dapat berupa dampak dari terapi radiasi dan kemoterapi sendiri. Risiko anemia yang ditimbulkan akan lebih meningkat pada kelompok kemoradiasi dibandingkan kelompok radiasi saja. Hubungan anemia dengan keberhasilan terapi sampai saat ini masih menggunakan hipotesa di mana adanya anemia akan meningkatkan kondisi hipoksik fraksi sel dari tumor, keadaan ini akan mengakibatkan derajat radiosensitivitas menurun. Dari penelitian ini pada dua kelompok tidak terbukti kondisi anemia berhubungan dengan respons terapi sangat berhubungan koreksi yang terjadi sebelum terapi, karena kontrol yang dilakukan terhadap anemia akan memberikan respons lokoregional yang baik serta akan meningkatkan *survival*.

Masih harus dibuktikan apakah anemia yang terjadi karena proses perdarahan dari tumor akan berpengaruh berbeda dengan anemia yang ditimbulkan karena pemberian kemoradiasi. Proses transfusi dikatakan akan meningkatkan kejadian rekurensi karena akan menimbulkan imunosupresi.

Pemberian *recombinan human eritropoietin* (Rh-EPO) dikatakan juga akan mengontrol anemia dan mengurangi terjadinya hipoksia sel tumor. Rh-EPO akan bertanggungjawab terhadap erythropoiesis, erythropoietin, stimulasi terhadap proliferasi *erythroid progenitor cells*, dan diferensiasi *normoblast* serta akan meningkatkan hematokrit. Pemberian Rh-EPO 200U/kg/hari subkutan ini akan meningkatkan kadar hemoglobin 5 g/l dalam satu minggu.²⁶

Secara meta-analisis faktor risiko untuk skuamos sel salah satunya antara lain adalah banyaknya pasangan seksual. Karena sulitnya membuka tabir jumlah pasangan seksual khususnya di Indonesia, penelitian ini hanya menganalisa dari jumlah perkawinan saja. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara penderita dengan perkawinan 1 kali dibandingkan dengan penderita yang perkawinannya lebih dari satu kali. Di samping jumlah pasangan seksual ini juga sangat berpengaruh adalah pertama kali mengadakan hubungan seksual.²⁷

RUJUKAN

1. Lee GY, Kim SM, Rim SY, Choi HS, Park CS, Nam JH. Human Papillomavirus (HPV) genotyping by HPV DNA chip in cervical cancer and precancerous lesion. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 81-7
2. Koivusalo R, Krausz E, Ruorsalainen P, Helenius H, Hietanen S. Chemoradiation of Cervical Cancers cells: Targeting Human Papillomavirus E6 dan P53. Leads to Either Augmented or attenuated Apoptosis depending on the Platinum Carrier Ligand
3. Scheurer ME, Luna GT, Storhz KA. Human Papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15: 727-46
4. Clavel C, Masure M, Bory JP, Mangeonjean C, Lorenzato M, Nazeyrollas P, Gabriel R et al. Human Papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *British J of cancer*. 2001; 89: 12 <http://www.bjcancer.com>. 1616-23
5. Kumala SM, Syrjanen S, Shabalova I, Petrovichev, Kozachenko V, Podistov J. Human Papillomavirus Testing with the Hybrid Capture II Assay and PCR as Screening tools. *J of Clin Microbiology*. 2004: 2470-5
6. Modarress FQ, Maghami, Golnavaz M, Mousavi A, Khalili GR. Comparative study of chemoradiation and neoadjuvant chemotherapy effects before radical hysterectomy in stage IB - IIB bulky cervical cancer and with tumor diameter greater than 4 cm. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15: 483-8
7. Wong LC, Ngan HYS, Cheung DKL, Ng TY, Choy DTK. Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer. *J Clin Oncol*. 17 American Society of clinical Oncology. 1999; 2005-60
8. Munnstedt K, Johnson P, Bohlmann MK, Zygmunt M, Georgi RV, Vahrson H. Adjuvant radiotherapy in carcinomas of the uterine cervix: the prognostic value of hemoglobin levels. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15: 285-91
9. Burger RA, Monk BJ, Kurosaki T, Anton-Culver H, Vasilev SA, Berman ML, Wilczynski SP. Human papillomavirus type 18: association with poor prognosis in early stage cervical cancer. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>. *J natl Cancer Inst*. 1996; 2,88 (19): 1361-8
10. Zheng Y, Zhang J, Rao Z. Rybozyme targeting HPV16 E6E7 transcripts in cervical cancer cells suppresses cell growth and sensitizes cells to chemotherapy and radiotherapy. *Cancer Biology and Therapy* 3; 11, Nov 2004; 1129-34
11. Sounderland-strand A, Rymark P, Andersson P, Dillner J, Dillner L. Comparison between the Hybrid Capture II test and a PCR-Based Human Papillomavirus Detection Method for Diagnosis and Posttreatment Follow-up of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J of Clin Microbiology*. 2005; 43: 3260-6
12. Morris M, Patricia JE, Li J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M et al. Pelvic radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-risk Cervical Cancer. *The New England of med J*. 1999; 340:1137-43
13. Murphy N, Ring M, Sheils O, O'leary J. Molecular markers in cervical dyskaryosis. In: Prendiville PW, Davies P. (editors). *HPV Handbook*. Taylor & Francis, London-New York. 2004; 74-85
14. Hampson L, El Hady ES, Moore JV, Kitchener H, Ian N. The HPV16 E6 and E7 proteins and the radiation resistance of cervical carcinoma. *FASEB J* 10, 2001
15. Mukherjee G, Freeman A, Moore R, Kumaraswamys, Uma Devi K, Morris LS. Biologic Factors and response to radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2001; 11: 187-93
16. Dupont J, Sovak MA, Benjamin I, Sprigs D. Chemotherapeutic agents used in the treatment of gynecologic malignancies. In: Rubin SC, editors. *Chemotherapy of Gynecologic cancers*. 2nd ed. Philadelphia: society of Gynecologic Oncologists. 2004; 17-87
17. Lindel K, Burri P, Studer HU, Altermatt HJ, Greiner RH, Gruber G. Human Papillomavirus status in advanced cervical cancer: predictive and prognostic significance for curative radiation treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15: 278-84
18. Loizzi V, Cormio G, Loverro G, Selvaggi L, Disaia PJ, Cappuccini F. Chemoradiation: A new approach for the treatment of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13: 580-6
19. Benchimol S, Minden MD. Viruses, oncogenes and tumor suppressor genes. In: *Introduction to the cellular and molecular biology of cancer*. 3rd ed. New york: Oxford University Press. 1998: 79-105

20. Kadarsyah. Informasi dan pengalaman pemeriksaan *hybrid capture II*. Yogyakarta: KOGI XII. 2003
21. Fingert HJ, Pardee BA, Campisi J. Molecular biology and biochemistry of cancer. In: Knapp J, Berkowitz RS, editors. *Gynecology oncology*. 2nd ed. Boston: McGraw-Hill. 1993: 3-35
22. Abbas AK, Litchman AH, Pober JS, editors. Immunity to tumors. In: *Cellular and molecular immunology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders. 1997: 382-405
23. Howard M, Sellors J, Kaczorowski J. Optimizing the hybrid capture II human papilloma virus test to detect cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2002; 109: 972-80
24. Lindegaard JC, Overgaard J, Bentzen SM, Pedersen D. Is there a radiobiologic basis of improving the treatment of advanced stage cervical cancer? *J natl Cancer Inst Mono*. 1996; 21: 105-11
25. DiSaia PJ, Creasman WT, editors. Invasive cervical cancer. In: *Clinical gynecologic oncology*. 5th ed. S. Louis: Mosby. 1997; 51-106
26. Sarjadi. Studi histopatologi post radiasi karsinoma epidermoid serviks uteri. *Maj Kedokteran Diponegoro*. 1989; 1: 21-6
27. Gonzalez AB, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adeno-carcinomas of the cervix: a meta-analysis. *British J of Cancer*. 2004; 90: www.bjcancer.com. 1787-91