

Eliminasi Human Papillomavirus (HPV) dan Respons Terapi pada Adenokarsinoma Serviks dan Karsinoma Sel Skuamos Serviks yang mendapat pengobatan Kemoradiasi

B.A. TJOKROPRAWIRO*
P. HARTONO*
ANDRIJONO**
BUDIONO***
N. SUPRIANA****

* Divisi Onkologi Ginekologi, Bagian Obstetri Ginekologi FK Unair, Surabaya

** Subbagian Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri Ginekologi FKUI, Jakarta

*** Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat FK Unair, Surabaya

**** Departemen Radioterapi FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Tujuan: Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui eliminasi DNA HPV risiko tinggi pada karsinoma sel skuamos serviks (KSS) dan adenokarsinoma serviks yang mendapat pengobatan kemoradiasi dan kaitannya dengan respons pengobatan.

Bahan dan cara kerja: 22 penderita kanker serviks dengan jenis histopatologi adenokarsinoma dan 26 penderita kanker serviks dengan jenis histopatologi KSS yang terdiri dari stadium IB-IIIB (FIGO) diambil sebagai sampel secara konsekutif dari penderita yang berkunjung dan dirawat di poliklinik dan ruangan onkologi ginekologi Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta antara Juli 2005 dan Juli 2006. Pemeriksaan DNA HPV risiko tinggi dengan metode Hybrid Capture 2 (HC2) pada semua sampel tersebut menunjukkan hasil yang positif. Semua penderita mendapat pengobatan kemoradiasi. Pascakemoradiasi dilakukan penilaian respons pengobatan secara klinik dan pemeriksaan HC2 untuk melihat eliminasi DNA HPV risiko tinggi pada penderita tersebut.

Hasil: Eliminasi DNA HPV risiko tinggi pada kanker serviks jenis adenokarsinoma lebih kecil dibanding dengan kanker serviks jenis KSS. Pascapemberian kemoradiasi, pada adenokarsinoma terjadi eliminasi DNA HPV 59,1% penderita dibanding dengan kelompok KSS di mana terjadi eliminasi DNA HPV risiko tinggi pada 76,9% penderita. Jenis Adenokarsinoma juga mempunyai angka persistensi DNA HPV risiko tinggi yang lebih besar (40,9%) dibanding dengan jenis KSS (23,1%). Penelitian ini menunjukkan respons pengobatan terhadap kemoradiasi antara kanker serviks dengan jenis adenokarsinoma dan KSS tidak berbeda dan hasil analisis menunjukkan bahwa antara respons terapi dan eliminasi DNA HPV risiko tinggi tidak terdapat hubungan. Pemeriksaan HC2 pascakemoradiasi masih bisa positif pada tumor dengan respons komplet.

Kesimpulan: Persistensi DNA HPV risiko tinggi pascakemoradiasi lebih banyak terjadi pada kanker serviks jenis adenokarsinoma dibanding dengan jenis KSS. Untuk melihat apakah hal ini berkaitan dengan terjadinya rekurensi maka diperlukan penelitian dengan waktu pengamatan yang lebih lama.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2008; 32-2: 105-15]

Kata kunci: kanker serviks, HPV, kemoradiasi

Objective: The aim of the study was to investigate the difference of high risk DNA HPV elimination between cervical squamous cell carcinoma and cervical adenocarcinoma treated with chemoradiation and the possible correlation with the response to the chemoradiation.

Material and method: Twenty two patients with cervical adenocarcinoma and 26 patients with cervical squamous cervical carcinoma who came to gynecologic oncology clinic of Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta between July 2005 and July 2006 (all the patients in both group were stage IB-IIIB according to International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] stadium) were tested using hybrid capture II (HC II) to identify the presence of high risk HPV DNA before they were treated with chemoradiation. After chemoradiation, the response was evaluated and all the patients were tested using HC II to determine the presence of high risk HPV DNA after therapy. The clearance of HPV DNA and the response to chemoradiation in both group were studied.

Results: Clearance of HPV DNA in squamous cell carcinoma group was non significantly higher than that in adenocarcinoma group. (76.9% vs 59.1%, $p=0.310$) and The persistence rate of HPV DNA in adenocarcinoma group was higher than that in squamous cell carcinoma group. This study showed that there was no difference in response to chemoradiation between adenocarcinoma group and squamous cell carcinoma group. Clearance of HPV DNA has no relation with response of therapy, even the tumour with complete response could still have a HPV DNA.

Conclusion: Clearance of high risk HPV DNA was higher in cervical squamous cell carcinoma than in cervical adenocarcinoma. The persistence rate of high risk HPV DNA was higher in cervical adenocarcinoma than in cervical squamous cell carcinoma. Further study with longer follow up time is needed to prove the relation between the persistence of high risk HPV DNA and the recurrence of cervical cancer.

[Indones J Obstet Gynecol 2008; 32-2: 105-15]

Keywords: cervical cancer, HPV, chemoradiation

PENDAHULUAN

Di Amerika Serikat angka kejadian adenokarsinoma serviks berkisar 20% dari seluruh karsinoma serviks.¹ Beberapa penelitian menunjukkan terja-

dinya peningkatan angka kejadian adenokarsinoma khususnya pada perempuan usia muda. Sejak Durst dan kawan kawan pada tahun 1983 untuk pertama kalinya melakukan isolasi *deoxyribonucleic acid* (DNA) dari *humanpapilloma virus* (HPV) tipe 16,

Tabel 1. Prevalensi DNA HPV pada kanker serviks²

No.	Negara	Kontrol		Kanker serviks			
				Adeno dan mixed		Skuamos	
		N	HPV DNA (%+ve)	N	HPV DNA (%+ve)	N	HPV DNA (%+ve)
9*		2491	13,4	-	-	2365	90,7
6†		1466	15,4	141	91,9	2280	96,6

* *Brazil, Marocco, Paraguay, the Philippines, Thailand, Peru, Mali, Spain, and Colombia*† *Brazil, Marocco, Paraguay, the Philippines, Thailand, and Peru*

perhatian para peneliti banyak difokuskan kepada HPV sebagai suatu penyebab terjadinya karsinoma serviks. Pada sekitar tahun 1990 penelitian-penelitian epidemiologi mendukung teori adanya hubungan antara HPV dengan terjadinya karsinoma serviks. Bosch mengemukakan pendapatnya bahwa HPV dapat dianggap sebagai suatu *necessary cause* dari karsinoma serviks, yang berarti bahwa karsinoma serviks tidak akan terjadi tanpa adanya infeksi HPV.² Penelitian multisenter yang dilakukan oleh *International Agency for Research in Cancer (IARC)* di beberapa negara berkembang menunjukkan adanya prevalensi DNA HPV yang tinggi pada kanker serviks dibanding dengan prevalensi HPV pada kelompok kontrol yang dalam hal ini adalah orang normal. Pada karsinoma sel skuamos (KSS) didapatkan prevalensi HPV sebesar berkisar antara 90,7% dan 96,6%. Sedangkan pada kelompok adenokarsinoma dan lain-lain didapatkan prevalensi HPV sebesar 91,9%.²

Kuatnya hubungan antara HPV dan terjadinya kanker serviks digambarkan dengan besarnya *odds ratio (OR)* antara prevalensi DNA HPV pada kanker serviks dibanding pada perempuan normal. Penelitian yang dilakukan oleh IARC menunjukkan HPV pada karsinoma sel skuamos mempunyai OR sebesar 83,3 demikian pula pada jenis adenokarsinoma dan lain-lain dengan OR yang mencapai 68,7.

Tabel 2. *Odds ratio* hubungan antara HPV dan kanker serviks²

	No. Studi	HPV DNA prevalensi (%)		OR (95% CI)
		Kontrol	Kasus	
Skuamos	9	13,4	90,7	83,3 (54,9 to 105,3)
Adeno dan mixed	6	15,4	91,9	68,7 (36,2 to 130,5)

Penelitian mengenai kaitan antara karsinoma serviks, khususnya jenis KSS dengan HPV telah ba-

nyak diteliti oleh para ahli, namun belum banyak dilakukan pada adenokarsinoma serviks. Salah satu penelitian yang bertujuan mengetahui kaitan antara HPV dengan adenokarsinoma serviks adalah penelitian yang dilakukan oleh Yamakawa pada tahun 1993 terhadap penderita karsinoma serviks jenis adenokarsinoma dan adenoskuamos, di mana penelitian ini menunjukkan bahwa infeksi HPV 18 terjadi pada sekitar 35% penderita adenokarsinoma serviks dan pada 48% penderita karsinoma serviks jenis adenoskuamos. Penelitian yang sama juga menunjukkan adanya infeksi HPV 16 pada 23% penderita adenokarsinoma serviks dan 52% pada penderita karsinoma serviks jenis adenoskuamos.³ Penelitian lain mengenai HPV dan adenokarsinoma serviks dilakukan oleh sarjana Hording pada tahun 1991. Penelitian ini menunjukkan bahwa infeksi HPV 18 lebih sering terjadi pada karsinoma serviks jenis adenokarsinoma dibanding dengan karsinoma serviks jenis skuamos, di mana pada jenis skuamos lebih banyak terinfeksi HPV tipe 16.⁴ Hal ini didukung pula oleh penelitian yang dilakukan oleh sarjana Altrekuse, di mana penelitian ini menunjukkan adanya kaitan yang erat antara HPV 18 dengan adenokarsinoma serviks, dan HPV 16 dengan karsinoma serviks jenis skuamos.¹ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tipe HPV yang terdapat pada karsinoma serviks juga merupakan salah satu faktor yang dapat menentukan prognosis. Karsinoma serviks dengan HPV tipe 18 ternyata mempunyai prognosis yang lebih buruk dan angka rekurensi yang lebih tinggi bila dibanding dengan karsinoma serviks dengan HPV tipe yang lain.⁵⁻⁸

Persistensi HPV pada lesi prakanker serviks berkaitan dengan terjadinya rekurensi. Penelitian yang dilakukan oleh Nagai menunjukkan bahwa HPV yang persisten pada lesi prakanker serviks pasca-pengobatan ternyata mempunyai angka kejadian rekurensi yang lebih tinggi dibanding dengan kelompok dengan HPV yang negatif pascaterapi.⁹ Bahkan pada lesi prakanker serviks yang telah dilakukan

konisasi dengan hasil pemeriksaan histopatologi bebas lesi ternyata masih terjadi persistensi HPV dan persistensi tersebut berhubungan dengan terjadinya rekurensi.¹⁰ Penelitian mengenai eliminasi HPV pada kanker serviks invasif yang dilakukan oleh Nagai menunjukkan bahwa pada kanker serviks dengan HPV pascaterapi yang persisten mempunyai kecenderungan terjadinya rekurensi yang lebih besar dibanding dengan tumor dengan HPV yang telah tereliminasi dan ternyata kanker serviks dengan *complete response* juga masih menunjukkan persistensi HPV.¹¹ Penelitian yang dilakukan oleh Muhlisch, yang mengamati eliminasi HPV pada KSS pascakemoradiasi menunjukkan angka eliminasi HPV sebesar 85% pada penderita KSS yang mendapat pemberian kemoradiasi. Namun sampai saat ini masih belum ada penelitian yang membandingkan adenokarsinoma dan KSS dalam hal eliminasi HPV.¹²

Sampai sekarang masih menjadi perdebatan, apakah kanker serviks jenis adenokarsinoma mempunyai prognosis yang lebih buruk bila dibanding dengan KSS. Penelitian mengenai prognosis adenokarsinoma serviks yang dilakukan oleh Nakanishi dan Eifel PJ, menunjukkan bahwa prognosis adenokarsinoma serviks lebih buruk dibanding dengan KSS.^{13,14} Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Irie dan kawan-kawan, di mana penelitian ini menunjukkan bahwa angka ketahanan hidup 5 tahun (*5 years survival rate/5 YSR*) penderita adenokarsinoma serviks lebih buruk dibanding penderita KSS (77,9% vs 91,7%, p:0,0034) dan metastasis kelenjar getah bening juga lebih banyak terdapat pada adenokarsinoma serviks dibanding dengan KSS (31,6% vs 14,8%, p:0,01).¹⁵ Angka ketahanan hidup 5 tahun yang lebih buruk untuk adenokarsinoma serviks dibanding dengan KSS juga terdapat pada penelitian yang dilakukan oleh Jien Chen di Taiwan (66,5% vs 74%, p:0,0009).¹⁶ Namun penelitian lain menunjukkan bahwa adenokarsinoma dan KSS mempunyai *survival rate* dan angka rekurensi yang sama. Penelitian yang dilakukan oleh Ayhan pada kanker serviks IB yang dilakukan histerektomi radikal menunjukkan antara adenokarsinoma dan KSS ternyata mempunyai prognosis yang sama.¹⁷ Demikian pula penelitian yang dilakukan oleh Morice pada kanker serviks yang diberikan radiasi ternyata jenis histologi juga tidak berhubungan dengan survival.¹⁸ Penelitian lain yang dilakukan oleh Shingleton menunjukkan bahwa *5 years survival rate* adenokarsinoma dan KSS adalah sama untuk semua stadium.¹⁹ Di Indonesia sendiri pada saat ini masih belum ada penelitian yang membandingkan prognosis antara adenokarsinoma serviks dan KSS.

Sampai saat ini masih terjadi kontroversi mengenai prognosis antara adenokarsinoma dan KSS. Salah satu tujuan penelitian ini adalah untuk menjawab pertanyaan, apakah adenokarsinoma dan KSS mempunyai respons terapi yang sama atau berbeda? Selain itu juga timbul pertanyaan apakah perbedaan prognosis antara adenokarsinoma serviks dengan KSS berkaitan dengan pola eliminasi HPV. Untuk itu penelitian ini bertujuan membandingkan pola eliminasi HPV dan respons terapi pada adenokarsinoma dan KSS selain juga untuk menilai kaitan antara respons terapi pascakemoradiasi dengan terjadinya eliminasi HPV.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan suatu penelitian uji klinis terbuka pada penderita kanker serviks stadium IB sampai IIB menurut stadium FIGO yang menjalani pengobatan di poli onkologi ginekologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta dilakukan pemeriksaan DNA HPV risiko tinggi (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 dan 68) dengan metode *hybrid capture*, bila hasil pemeriksaan positif dan masuk dalam kriteria inklusi maka penderita akan diikuti hingga pemberian kemoradiasi selesai untuk melihat eliminasi DNA HPV risiko tinggi pascapengobatan. Pada penelitian ini terdapat 2 kelompok penelitian, yaitu kelompok dengan jenis histopatologi adenokarsinoma dan kelompok dengan jenis histopatologi karsinoma sel skuamos, keduanya mendapatkan jenis pengobatan yang sama yaitu kemoradiasi yang diberikan di departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dalam bentuk radiasi eksterna 46-50 Gy dalam 23-25 fraksi dan radiasi intrakavitari sebanyak 850 cGy dalam 2 kali aplikasi disertai pemberian cisplatin tiap minggu sebesar 40 mg/m². Setelah 3 bulan pascapemberian kemoradiasi maka dilakukan pemeriksaan DNA HPV lagi untuk melihat ada tidaknya DNA HPV pascapengobatan serta dilakukan pemeriksaan klinis untuk menentukan respons terapi pada kedua kelompok penelitian tersebut. Penilaian respons terapi dikategorikan menjadi: Respons komplit bila tidak terdapat tumor residu, respons parsial bila terdapat pengurangan ukuran tumor lebih besar atau sama dengan 50% tanpa ditemukannya lesi baru, *stable disease* bila penurunan ukuran tumor kurang dari 50% atau terdapat peningkatan ukuran tumor kurang dari 25% tumor lebih besar atau sama dengan 25% atau ditemukan lesi baru.

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan di poli onkologi ginekologi RS UPN Dr. Cipto Mangunkusumo dari bulan Juni 2005 sampai dengan Juni 2006. Sebelum dilakukan pengamatan, dilakukan terlebih dahulu pemeriksaan DNA HPV risiko tinggi dengan metode *hybrid capture* II. Pengamatan lanjutan hanya dilakukan pada penderita dengan tes DNA HPV yang positif dan dapat menjalani terapi kemoradiasi hingga selesai. Pada penelitian ini pengamatan hingga selesai sampai penilaian respons terapi dilakukan pada 22 penderita kanker serviks dengan jenis histopatologi adenokarsinoma dan pada 26 penderita kanker serviks dengan jenis histopatologi KSS.

Pada penelitian ini yang termasuk di dalam karakteristik klinik adalah ukuran tumor dan stadium kanker serviks menurut FIGO. Dari seluruh penderita sebesar 48 orang, sebagian besar penderita masuk ke dalam stadium IIIB (52,1%) dengan ukuran tumor lebih dari 4 cm (62,5%).

Di dalam hal stadium dan ukuran tumor antara kelompok adenokarsinoma dan KSS, maka secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Stadium terbanyak pada kedua kelompok adalah stadium IIIB dengan ukuran lesi sebagian besar lebih dari 4 cm.

Tabel 3. Distribusi Karakteristik Klinik pada Adenokarsinoma dan KSS

Variabel	Jenis Histopatologi		Nilai-p
	Adenokarsinoma (n = 22)	KSS (n = 26)	
Stadium			
• IB	1 (4,5%)	1 (3,8%)	0,228*
• IIA	4 (18,2%)	0 (0%)	
• IIB	6 (27,3%)	9 (34,6%)	
• IIIA	1 (3,8%)	1 (3,8%)	
• IIIB	10 (45,5%)	15 (57,7%)	
Ukuran Lesi			
• ≤ 4 cm	9 (40,9%)	9 (34,6%)	0,881**
• > 4 cm	13 (59,1%)	17 (65,4%)	

*: Uji Mann-Whitney

** : Uji Chi-square

Pada penelitian ini terdapat 2 kelompok penderita kanker serviks, yang meliputi kelompok penderita kanker serviks dengan jenis histopatologi adenokarsinoma dan kelompok penderita kanker serviks dengan jenis histopatologi KSS. Pada kedua

kelompok, derajat diferensiasi sel tidak berbeda secara bermakna ($p=0,067$). Pada kelompok KSS, sebagian besar mempunyai derajat diferensiasi sel yang buruk sedangkan pada kelompok adenokarsinoma, derajat diferensiasi yang terbanyak adalah diferensiasi sedang dan jelek. Sedangkan bila ditinjau dari segi ada tidaknya invasi hematolimfogen pada kedua kelompok juga tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Pada kedua kelompok sebagian besar sediaan histopatologi tidak menunjukkan adanya invasi hematolimfogen.

Tabel 4. Distribusi Karakteristik Histopatologis pada Adenokarsinoma dan KSS

Variabel	Jenis Histopatologi		Nilai-p
	Adenokarsinoma (n = 22)	KSS (n = 26)	
Diferensiasi			
• Baik	6 (27,3%)	9 (34,6%)	0,067*
• Sedang	8 (36,4%)	16 (61,5%)	
• Jelek	8 (36,4%)	1 (3,8%)	
Invasi hematolimfogen			
• Negatif	15 (68,2%)	17 (65,4%)	1,000**
• Positif	7 (31,8%)	9 (34,6%)	

*: Uji Mann Whitney

** : Uji Chi-square

Sebelum dilakukan pemberian kemoradiasi, pada seluruh penderita dilakukan pemeriksaan DNA HPV risiko tinggi dengan menggunakan metode *hybrid capture* II. Bila positif maka penderita tersebut akan diamati sampai selesai menjalani kemoradiasi. Pemeriksaan DNA HPV pascakemoradiasi menunjukkan bahwa eliminasi HPV terjadi pada 68,8% penderita dan masih persisten pada 31,2% penderita.

Tabel 5. Distribusi Eliminasi HPV pada Seluruh Penderita

Variabel	N = 48	
	N	(%)
HPV Pascaterapi		
• Negatif	33	68,8%
• Positif	15	31,2%

Eliminasi DNA HPV pada kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ($p=0,310$). Pada kelompok adenokarsinoma masih terdapat DNA HPV

risiko tinggi pascakemoradiasi pada 9 penderita (40,9%) terjadi eliminasi HPV pada 59,1% penderita pascapemberian kemoradiasi, sedangkan pada kelompok KSS terdapat 6 penderita (23,1%) dengan persistensi HPV pascapemberian kemoradiasi dan eliminasi terjadi pada 76,9% penderita. Persistensi HPV lebih banyak terjadi pada kelompok adenokarsinoma dibanding kelompok KSS (40,9% vs 23,1%) dan eliminasi HPV pada adenokarsinoma juga lebih sedikit dibanding pada kelompok KSS (59,1% vs 76,9%). Namun secara statistik kedua hal ini tidak bermakna.

Tabel 6. Distribusi Tes HPV Pascakemoradiasi pada Adenokarsinoma dan KSS

Variabel	Jenis Histopatologi		Nilai-p
	Adenokarsinoma (n = 22)	KSS (n = 26)	
HPV Pascaterapi			
• Negatif	13 (59,1%)	20 (76,9%)	0,310
• Positif	9 (40,9%)	6 (23,1%)	

Uji Chi-square

Setelah penderita selesai menjalani kemoradiasi, dilakukan penilaian respons terapi pada semua penderita. Dan kemudian dibandingkan respons terapi tersebut antara kelompok adenokarsinoma dan KSS ternyata secara statistik hal ini tidak berbeda secara bermakna (p=0,779). Respons Komplit merupakan

respons terbanyak baik pada kelompok adenokarsinoma (68,2%) maupun pada kelompok KSS (69,2%) diikuti kemudian dengan respons parsial. Pada kelompok adenokarsinoma terdapat 1 penderita yang mengalami *progressive disease* dan *stable disease*.

Tabel 7. Distribusi Respons Terapi pada Adenokarsinoma dan KSS

Variabel	Jenis Histopatologi		Nilai-p
	Adenokarsinoma (n = 22)	KSS (n = 26)	
Respons Terapi			
• Respons komplit	15 (68,2%)	18 (69,2%)	0,779
• Respons parsial	5 (22,7%)	8 (30,8%)	
• Penyakit menetap	1 (4,5%)	0 (0%)	
• Penyakit progresif	1 (4,5%)	0 (0%)	

Uji Mann Whitney

Pada analisis variabel terhadap respons terapi menunjukkan bahwa faktor stadium, derajat diferensiasi dan ukuran lesi secara statistik tidak mempunyai kaitan dengan respons terapi. Namun analisis statistik terhadap faktor ada tidaknya invasi hematolimfogen menunjukkan hasil yang bermakna (p=0,013; r=0,161). Tabel analisis variabel terhadap respons terapi adalah sebagai berikut:

Di dalam melakukan analisis variabel-variabel terhadap eliminasi HPV, variabel respons terapi di-

Tabel 8. Analisis Variabel Terhadap Respons Terapi

Variabel	Respons Terapi				Nilai-p
	CR	PR	SD	PD	
Stadium					
• IB	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,545
• IIA	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
• IIB	11 (73,3%)	3 (20%)	1 (6,7%)	0 (0%)	
• IIIA	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
• IIIB	17 (68%)	7 (28%)	0 (0%)	1 (4,0%)	
Diferensiasi					
• Baik	10 (66,7%)	5 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,708
• Sedang	17 (70,8%)	6 (25,0%)	1 (4,2%)	0 (0%)	
• Buruk	6 (66,7%)	2 (22,2%)	0 (0%)	1 (11,1%)	
Invasi Hematolimfogen					
• Negatif	26 (81,3%)	5 (15,6%)	1 (3,1%)	0 (0%)	0,013
• Positif	7 (43,8%)	8 (50,0%)	0 (0%)	1 (6,3%)	
Ukuran Lesi					
• ≤ 4 cm	13 (72,2%)	4 (22,2%)	1 (5,6%)	0 (0%)	0,728
• > 4 cm	20 (66,7%)	9 (30%)	0 (0%)	1 (3,3%)	

Uji regresi logistik sederhana

kategorikan kembali menjadi *complete response* dan *uncomplete response*, di mana *uncomplete response* terdiri dari *partial response*, *stable disease* dan *progressive disease* oleh karena pada *stable disease* dan *progressive disease* tidak terdapat HPV pascaterapi negatif (0%) dan terdapat masing-masing 1 penderita dengan HPV pascaterapi yang positif (100%). Analisis statistik menunjukkan bahwa hanya faktor respons terapi yang mempunyai kaitan dengan eliminasi HPV ($p=0,031$; $r=0,134$ dengan $RR=4,2$) di mana pada penderita dengan respons terapi komplrit sebagian besar sudah tidak mengandung lagi DNA HPV pascakemoradiasi.

Tabel 9. Analisis Variabel Terhadap Eliminasi HPV

Variabel	Tes HPV Pascaterapi		Nilai-p
	Negatif	Positif	
Stadium			
• IB	1 (50%)	1 (50%)	0,491
• IIA	1 (25%)	3 (75%)	
• IIB	12 (80%)	3 (20%)	
• IIIA	2 (100%)	0 (0%)	
• IIIB	17 (68%)	8 (32%)	
Diferensiasi			
• Baik	9 (60,0%)	6 (40,0%)	0,113
• Sedang	20 (83,3%)	4 (16,7%)	
• Buruk	4 (44,4%)	5 (55,6%)	
Invasi hematolimfogen			
• Negatif	21 (65,6%)	11 (34,4%)	0,511
• Positif	12 (75,0%)	4 (25%)	
Ukuran Lesi			
• ≤ 4 cm	14 (77,8%)	4 (22,2%)	0,300
• > 4 cm	19 (63,3%)	11 (36,7%)	
Respons Terapi			
• Respons komplrit	26 (78,8%)	7 (21,2%)	0,031
• Respons parsial	7 (46,7%)	8 (53,3%)	

Uji regresi logistik sederhana

DISKUSI

Pada penelitian ini terdapat 22 penderita kanker serviks dengan jenis adenokarsinoma dan 26 penderita kanker serviks dengan jenis KSS yang dapat menyelesaikan pengobatan kemoradiasi sampai se-

lesai dan dapat dilakukan penilaian respons klinik. Semua penderita pada kedua kelompok adalah penderita kanker serviks dengan DNA HPV risiko tinggi yang positif oleh karena tujuan penelitian ini untuk melihat eliminasi DNA HPV pascapemberian kemoradiasi. Namun demikian dari penelitian ini juga diperoleh data angka infeksi HPV risiko tinggi pada kelompok adenokarsinoma maupun KSS oleh karena untuk menyaring kanker serviks dengan DNA HPV risiko yang positif maka sebelum penderita dimasukkan ke dalam kriteria inklusi, maka harus dilakukan terlebih dahulu pemeriksaan DNA HPV risiko tinggi dengan menggunakan metode HC2.

Pada sebanyak 37 penderita adenokarsinoma dilakukan tes DNA HPV risiko tinggi menggunakan metode HC2 dan pada 33 penderita (89%) menunjukkan hasil yang positif. Dari 33 penderita tersebut akhirnya pengamatan dapat dilakukan hingga selesai kemoradiasi pada 22 penderita. Sedangkan pada kelompok skuamos, sebelum dilakukan analisis statistik, terdapat 40 penderita yang positif mengandung DNA HPV risiko tinggi dari 41 penderita yang diperiksa (98%). Dari jumlah penderita yang positif tersebut akhirnya dapat dilakukan pengamatan hingga selesai pengobatan pada 26 penderita. Angka infeksi HPV risiko tinggi pada penelitian ini kurang lebih sama dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian yang dilakukan oleh Munoz menunjukkan angka infeksi HPV pada kanker serviks sebesar 90,7%.²⁰ Pada jenis adenokarsinoma sendiri, menurut penelitian yang dilakukan oleh Andersson, didapatkan angka infeksi HPV sebesar 71%. Sedangkan penelitian multisenter oleh IARC mendapatkan angka infeksi HPV pada adenokarsinoma sebesar 91,9%.² Penelitian lain yang dilakukan oleh Lubis pada kanker serviks jenis KSS, menunjukkan angka infeksi HPV sebesar 96%.²¹

Eliminasi HPV pada penelitian ini terjadi pada 68,8% penderita sedangkan 31,2% penderita yang lain masih menunjukkan HPV yang persisten. Hal ini menunjukkan bahwa pascapengobatan kemoradiasi, ternyata DNA HPV tidak otomatis hilang namun masih persisten pada 31,3% kasus. Keadaan ini lebih rendah dibandingkan dengan hasil yang di dapat oleh peneliti lain. Penelitian yang dilakukan oleh Nagai pada kanker serviks invasif menunjukkan angka persistensi HPV sebesar 56,7% dari 97 penderita.¹¹ Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Chatterjee menunjukkan angka persistensi HPV pascaterapi sebesar 37,5%.²² Persistensi HPV tersebut bahkan juga masih terjadi pada kanker serviks yang mengalami respons komplrit pascaterapi, hal ini ditunjukkan oleh penelitian yang dilakukan oleh Nagai yang menunjukkan persistensi

HPV masih terjadi pada 9,1% penderita yang mengalami respons komplis pascapemberian radiasi.¹¹ Pada penelitian kami tampak bahwa ternyata persistensi HPV juga masih terjadi pada 21,2% kasus kanker serviks yang mengalami respons komplis. Hal ini bisa terjadi oleh karena penilaian respons terapi dilakukan secara klinis sehingga terdapat kemungkinan secara klinis tumor sudah tidak tampak namun bila diperiksa DNA HPV secara molekuler masih positif.

Sebaliknya pada penelitian ini terdapat pula penderita yang dengan tumor yang masih persisten (respons parsial) namun pemeriksaan DNA HPV menunjukkan hasil yang negatif. Hal ini bisa terjadi oleh karena pemeriksaan DNA HPV menggunakan metode HC2 mempunyai sensitivitas dan spesifitas tertentu, di mana sensitivitas dari pemeriksaan HPV adalah 85,2%²³, sehingga hasil pemeriksaan ini bisa disebabkan oleh karena terjadinya hasil negatif palsu. Terjadinya negatif palsu dapat diperkecil bila pemeriksaan DNA yang dilakukan menggunakan spesimen jaringan, bukan menggunakan spesimen sel-sel eksfoliatif seperti yang dilakukan pada penelitian ini.

Bila dilakukan perbandingan eliminasi HPV antara kelompok adenokarsinoma dan KSS dan dilakukan analisis statistik, ternyata penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna di dalam hal eliminasi HPV pascapemberian kemoradiasi pada kedua kelompok tersebut ($p=0,067$). Meskipun demikian dapat dilihat pada hasil penelitian ini bahwa dari keseluruhan penderita adenokarsinoma (22 penderita), ternyata persistensi HPV masih terjadi pada 9 penderita (40,9%), sedangkan pada kelompok KSS, terdapat 6 penderita (23,1%) dengan HPV yang persisten. Hal ini menunjukkan bahwa ternyata persistensi HPV lebih banyak terjadi pada kelompok adenokarsinoma. Secara statistik perbedaan ini tidak bermakna, tetapi secara klinis perbedaan tersebut tampaknya bermakna, perbedaan ini dapat terjadi lebih jelas bila jumlah sampel lebih besar. Pada penelitian ini jumlah sampel relatif kecil.

Beberapa penelitian yang mengkaitkan keberadaan HPV dengan respons terapi telah dilakukan, di antaranya adalah penelitian yang dilakukan oleh Nagai pada 97 penderita kanker serviks jenis KSS yang positif mengandung DNA HPV dan diberikan pengobatan radiasi, ternyata pascaterapi DNA HPV masih terdeteksi pada 56,7% penderita.¹¹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Lubis pada kanker serviks menunjukkan angka eliminasi HPV pascakemoradiasi sebesar 85%, dari 20 penderita dengan DNA HPV yang positif sebelum kemoradiasi ternyata ma-

sih terdapat 3 penderita (15%) dengan HPV yang persisten.¹² Namun penelitian ini tidak membedakan jenis histopatologi dari kanker serviks.

Selama ini masih terjadi kontroversi apakah prognosis adenokarsinoma lebih buruk dibanding KSS. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prognosis adenokarsinoma lebih buruk dibanding KSS.^{14-16,24} Sedangkan penelitian lain menunjukkan bahwa adenokarsinoma dan KSS mempunyai prognosis yang sama.^{17,25,26} Namun penelitian-penelitian tersebut tidak mengaitkan prognosis dengan keberadaan DNA HPV. Penelitian yang dilakukan oleh Nagai menunjukkan bahwa persistensi HPV pasca radiasi merupakan suatu faktor prediktor terjadinya rekurensi, angka rekurensi pada kelompok dengan DNA HPV yang persisten lebih tinggi dibanding pada kelompok dengan HPV yang tereliminasi (34% vs 7,1%; $p=0,0016$).¹¹ Penelitian lain mengenai hal ini dilakukan oleh Singh, yang menunjukkan bahwa keberadaan DNA HPV dapat dipakai sebagai deteksi dini penderita yang berisiko mengalami rekurensi dan progresivitas.²⁷ Dengan penelitian ini yang menunjukkan bahwa persistensi HPV lebih banyak terjadi pada adenokarsinoma dibanding KSS walaupun secara statistik tidak bermakna maka dapat dipakai sebagai salah satu dasar yang mendukung teori bahwa risiko terjadinya rekurensi pada adenokarsinoma lebih besar dibanding KSS. Namun salah satu kelemahan penelitian ini adalah jumlah sampel yang kecil dan waktu pengamatan lanjut yang pendek sehingga tidak dapat melihat rekurensi ataupun prognosis. Maka untuk itu diperlukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan waktu pengamatan yang lebih lama sehingga dapat diketahui apakah prognosis adenokarsinoma yang dikatakan lebih buruk terkait dengan keberadaan atau persistensi HPV pascaterapi sehingga dapat menjawab pertanyaan apakah rekurensi lebih sering terjadi pada adenokarsinoma.

Untuk melihat faktor-faktor yang berpengaruh terhadap eliminasi HPV pascakemoradiasi maka dilakukan analisis pengaruh variabel-variabel terhadap eliminasi HPV pascakemoradiasi. Penderita pada kedua kelompok dijadikan satu, oleh karena dari analisis statistik sebelumnya menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kelompok adenokarsinoma dan KSS termasuk di dalam faktor eliminasi HPV.

Ditinjau dari segi stadium maka analisis statistik menunjukkan bahwa stadium tidak mempunyai pengaruh terhadap eliminasi HPV ($p=0,491$). Hasil ini sesuai dengan yang didapat pada penelitian yang lain. Penelitian yang dilakukan oleh Chatterjee memperoleh hasil yang sama, di mana pada stadium IB

HPV positif pada 60% dan menjadi 20% pascaterapi. Pada stadium IIB dari 88,8% menjadi 44,4% dan dari 87,5% menjadi 37,5% pada stadium IIIB namun pada penelitian ini tidak dilakukan analisis kemaknaan.²² Penelitian lain yang dilakukan oleh Nagai juga menunjukkan bahwa stadium tidak berkaitan dengan eliminasi HPV pascaterapi.¹¹

Penelitian ini menunjukkan bahwa derajat diferensiasi tidak berkaitan dengan eliminasi HPV. Beberapa penelitian mengenai kaitan HPV pre- dan pascaterapi tidak menganalisis faktor diferensiasi tersebut. Namun diferensiasi merupakan salah satu faktor prognosis kanker serviks. Tumor dengan derajat diferensiasi baik mempunyai prognosis yang lebih baik. Namun penelitian oleh *gynecologic oncology group* (GOG) menunjukkan derajat diferensiasi bukan merupakan faktor yang menentukan *progression free interval* (PFI) maupun *survival*.²⁵

Dilihat dari ukuran tumor maka tampak bahwa ukuran tumor tidak mempunyai kaitan dengan eliminasi HPV. Namun demikian bila dilihat pada hasil penelitian ini tampak bahwa masih terdapat 36,7% penderita dengan HPV yang persisten pada tumor dengan ukuran > 4 cm dibanding dengan 22,2% pada tumor dengan ukuran < 4 cm, meskipun hal ini secara statistik tidak bermakna. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nagai yang juga mendapatkan perbedaan yang tidak bermakna di dalam hal ukuran tumor dan persistensi HPV.¹¹

Sebagian besar penderita dalam penelitian ini mengalami *complete response* pascapemberian kemoradiasi (68,8%) dan terdapat 1 penderita dengan *stable disease* dan 1 penderita dengan *progressive disease*, keduanya dengan jenis histopatologi adenokarsinoma. Namun analisis statistik pada kedua kelompok terhadap variabel respons tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna atau dengan kata lain respons terapi secara statistik tidak berbeda bermakna antara kelompok adenokarsinoma dan KSS. Namun pada kelompok adenokarsinoma terdapat 1 penderita dengan respons terapi *stable disease* (SD) dan 1 penderita lagi dengan penyakit yang mengalami progresivitas. Penelitian yang dilakukan oleh Hong menunjukkan bahwa kelompok adenokarsinoma dan adenoskuamos lebih tidak responsif terhadap radiasi dibanding dengan kelompok KSS, sebanyak 40% penderita adenokarsinoma ternyata masih terdapat residu massa pascapemberian radiasi dibanding dengan kelompok KSS yang hanya terdapat 21,6% penderita dengan residu massa, perbedaan ini secara statistik bermakna.²⁸ Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Chen menunjukkan bahwa bila pengobatan yang diberi-

kan adalah radiasi maka kanker serviks jenis KSS mempunyai prognosis yang lebih baik dibanding adenokarsinoma.¹⁶

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan respons terapi antara adenokarsinoma dan KSS. Hal ini dapat disebabkan oleh karena faktor-faktor lain yang dapat menentukan keberhasilan terapi radiasi. Pada penelitian ini tidak diperiksa faktor lain khususnya faktor-faktor biologi molekuler seperti: p53, p21, bcl-2 dan bax yang mempunyai kaitan dengan proliferasi sel dan apoptosis dan berperan di dalam respons terhadap radiasi. Faktor lain yang juga berpengaruh namun tidak diperiksa adalah faktor hipoksia di mana tumor yang mengalami hipoksia akan lebih resisten terhadap radiasi. Kadar hipoksia biasanya diukur melalui pengukuran tekanan oksigen (pO₂) di dalam tumor, kadar pO₂ kurang dari 10 mmHg dikaitkan dengan resistensi terhadap radiasi.²⁹

Penelitian ini menunjukkan bahwa adenokarsinoma dan KSS mempunyai respons terapi yang sama. Beberapa penelitian mengenai perbedaan prognosis adenokarsinoma dan KSS menunjukkan hasil yang tidak seragam. Penelitian yang dilakukan oleh Eifel menunjukkan bahwa kanker serviks jenis adenokarsinoma merupakan faktor risiko independen terjadinya rekurensi.¹⁴ Sedangkan beberapa penelitian menunjukkan bahwa adenokarsinoma dan KSS mempunyai prognosis yang sama.^{17,25,26} Hal ini menimbulkan pemikiran apakah antara adenokarsinoma dan KSS mempunyai respons awal terhadap terapi yang sama namun mempunyai angka rekurensi yang berbeda. Untuk menjawab hal ini perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan waktu *follow up* yang lebih panjang untuk melihat terjadinya rekurensi.

Pada analisis variabel-variabel terhadap respons terapi pada seluruh penderita, tampak bahwa stadium, derajat diferensiasi dan ukuran lesi tidak mempunyai kaitan dengan respons terapi. Penelitian yang dilakukan oleh Perez menunjukkan bahwa semakin tinggi stadium maka semakin jelek angka *disease free survival* dan semakin tinggi pula angka terjadinya rekurensi.³⁰ Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Narayan, yang menunjukkan bahwa stadium mempunyai kaitan yang erat dengan *overall survival*.³¹ Namun penelitian yang dilakukan oleh Lubis yang melakukan analisis hubungan antara karakteristik klinik dengan respons terapi termasuk stadium menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara stadium dan respons terhadap kemoradiasi.¹²

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ukuran tumor merupakan salah satu faktor prognosis kan-

ker serviks. Penelitian yang dilakukan oleh Morice menunjukkan bahwa tumor dengan ukuran lebih dari 5 cm mempunyai *survival* yang lebih buruk dibanding tumor dengan ukuran kurang atau sama dengan 5 cm.¹⁸ Penentuan stadium menurut FIGO memakai 4 cm sebagai *cut-off point*, di mana tumor dengan ukuran 4 cm disebut dengan *bulky* dan mempunyai prognosis yang berbeda dengan ukuran tumor di bawah 4 cm. Mamarzadeh dari penelitian yang dilakukannya juga menunjukkan bahwa tumor dengan ukuran lebih dari 4 cm merupakan prediktor terjadinya rekurensi.³³ Penelitian yang dilakukan oleh Lubis di RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara ukuran tumor dengan respons terapi.¹² Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang juga menunjukkan tidak adanya hubungan antara ukuran tumor dengan respons terapi. Perbedaan ini bisa terjadi oleh karena terdapat perbedaan modalitas terapi yang diberikan. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Lubis sama dengan hasil penelitian ini di mana kedua penelitian ini menggunakan modalitas kemoradiasi yang sama. Kemungkinan faktor lain yang menyebabkan pada penelitian ini ukuran tumor tidak mempunyai pengaruh terhadap keberhasilan respons terapi, oleh karena dari beberapa penelitian, ukuran tumor mempunyai arti sebagai faktor prognosis pada kanker serviks stadium awal (IA-IIA) sedangkan pada stadium *locally advanced*, ukuran tumor tidak lagi mempunyai arti sebagai faktor prognosis. Pada penelitian ini tidak dibedakan stadium tumor berdasarkan stadium dini atau *locally advanced*, hal ini kemungkinan mendasari terjadinya perbedaan di dalam ukuran tumor sebagai faktor prognosis.

Invasi hematolimfogen merupakan suatu keadaan di mana emboli tumor ditemukan di dalam pembuluh darah atau pembuluh limfe. Banyak penelitian yang mengkaitkan adanya invasi hematolimfogen dengan prognosis yang buruk dari kanker serviks. Beberapa penelitian tersebut di antaranya adalah penelitian yang dilakukan oleh Hellebrekers, dan Mamarzadeh yang menunjukkan bahwa tumor dengan invasi hematolimfogen mempunyai kaitan dengan terjadinya rekurensi.^{33,34} Invasi hematolimfogen sendiri mempunyai hubungan yang erat dengan terjadinya metastasis pada kelenjar getah bening, tumor dengan invasi hematolimfogen lebih sering terjadi metastasis kelenjar getah bening.^{32,33} Sedangkan metastasis kelenjar getah bening sendiri juga berhubungan dengan prognosis yang buruk pada kanker serviks, tumor dengan metastasis kelenjar getah bening yang positif mempunyai *overall survival* dan *disease free survival* yang lebih buruk

dibanding tumor tanpa metastasis kelenjar getah bening.^{18,35-6}

Pada pemeriksaan invasi hematolimfogen sendiri seringkali terjadi variasi antar pengamat oleh karena seringkali terjadi retraksi stroma di sekitar emboli tumor pada sediaan hematoksilin eosin sehingga menyulitkan pembacaan, pengecatan imunohistokimia menggunakan faktor VIII dan podoplanin dapat membantu mengatasi hal ini. Pada penelitian ini tampak bahwa adanya invasi hematolimfogen mempunyai kaitan dengan respons terapi. Tumor dengan invasi hematolimfogen yang positif mempunyai respons terapi yang lebih baik. Namun pada penelitian ini tidak diketahui status dari kelenjar getah bening oleh karena pemeriksaan yang dilakukan hanya pemeriksaan klinis sehingga tidak diketahui apakah invasi hematolimfogen berkaitan langsung dengan respons terapi atau melalui adanya metastasis kelenjar getah bening. Selain itu variasi hasil pemeriksaan antar pengamat bisa terjadi pada penelitian ini.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa eliminasi HPV mempunyai kaitan dengan respons terapi terhadap kemoradiasi. Pada kanker serviks dengan *complete response* menunjukkan persentase eliminasi HPV yang lebih besar dibanding dengan kanker serviks dengan respons parsial ($p=0,031$). Hal ini dapat dipahami bahwa bila tumor menghilang maka HPV juga akan ikut tereliminasi. Namun pada kanker dengan *complete response* yang secara klinis sudah tidak terdapat massa ternyata masih terjadi persistensi HPV pada sekitar 21,2% kasus. Hasil ini tidak berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Hun Song pada kasus lesi prakanker yang menunjukkan masih terjadinya persistensi HPV sebesar 17,4% pada lesi prakanker pascakonisasi padahal dari pemeriksaan histopatologi menunjukkan bahwa tepi sayatan sudah bebas lesi.¹⁰ Penelitian lain yang dilakukan oleh Nagai, yang juga menunjukkan terjadinya persistensi HPV pascakonisasi pada 19,6% kasus.¹¹ Hal yang sama pada kanker serviks invasif terdapat pada penelitian yang dilakukan oleh Nagai, penelitian tersebut menunjukkan masih terjadinya persistensi HPV pascaradiasi pada kanker serviks dengan respons terapi komplit, namun secara statistik persistensi tersebut tidak berhubungan secara bermakna dengan respons radiasi. Perbedaan ini kemungkinan bisa terjadi oleh karena terdapat perbedaan metode evaluasi pascaterapi, di mana penelitian yang dilakukan oleh Nagai memakai pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) dan *computed tomography* (CT scan) sebagai modalitas evaluasi respons terapi terhadap radiasi yang diberikan. Sedangkan penelitian ini ha-

nya menggunakan pemeriksaan klinis untuk menentukan respons terapi. Mungkin saja pada penderita yang secara klinis berdasarkan pemeriksaan visualisasi serviks dari luar sudah tidak ditemukan lagi tumor namun sebenarnya masih mungkin terdapat residu di bagian dalam yang hanya bisa diketahui dengan pemeriksaan menggunakan MRI atau CT scan.

Seperti telah dikemukakan sebelumnya bahwa persistensi HPV baik pada lesi prakanker maupun kanker serviks invasif pascaterapi mempunyai kaitan yang erat dengan terjadinya rekurensi.^{9,11} Dengan adanya persistensi HPV pada 21,2% kasus dengan respons komplim berarti terdapat risiko rekurensi sebesar 21,2% pada penderita yang mengalami respons komplim.

Untuk melihat apakah memang benar pada kanker serviks dengan respons terapi komplim namun dengan HPV yang persisten masih mempunyai risiko terjadinya rekurensi maka perlu dilakukan pengamatan lanjut dengan waktu yang lebih panjang untuk melihat terjadinya rekurensi pada penderita tersebut.

KESIMPULAN

1. Pada adenokarsinoma serviks terjadi eliminasi HPV pada 59,1% penderita dan persisten pada 40,9% penderita.
2. Pada KSS terjadi eliminasi HPV pada 76,9% penderita dan persisten pada 23,1% penderita.
3. Eliminasi DNA HPV risiko tinggi pada adenokarsinoma dan KSS secara statistik tidak berbeda secara bermakna.
4. Respons terapi pada adenokarsinoma dan KSS tidak berbeda secara bermakna.
5. Terdapat hubungan yang bermakna antara eliminasi HPV dan respons terapi.

RUJUKAN

1. Altekruse SF, Lacey Jr JV, Brinton LA. Comparison of Human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 657-63
2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-63
3. Yamakawa Y, Forslund O, Teshima H. Human papillomavirus DNA in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix detected by polymerase chain reaction (PCR). *Gynecol Oncol* 1994; 53: 190-5

4. Hording U, Teglberg CS, Visfeld J. Human Papillomavirus types 16 and 18 in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 313-6
5. Hagmar B, Christensen P, Johansson B. Implications of human papillomavirus type for survival in cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Oncol* 1995; 5: 341-5
6. Rose BR, Thompson CH, Simpson JM. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid as a prognostic indicator in early-stage cervical cancer: A possible role for type 18. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1461-8
7. Tseng CJ, Tseng LH, Lai CH. Identification of human papillomavirus types 16 and 18 deoxyribonucleic acid sequences in bulky cervical cancer after chemotherapy 1997; 176: 865-9
8. Schwartz SM, Daling JR, Shera KA. Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: A population-based study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1906-15
9. Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for cin 3: is it alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000; 79: 294-9
10. HumSong H, Lee JK, Oh MJ, Hur JY, Na JY, Park KY et al. Persistent HPV infection after conization in patients with negative margins. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 418-22
11. Nagai Y, Toma T, Moromizato H. Persistence of human papillomavirus infection as a predictor for recurrence in carcinoma of the cervix after radiotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1907-13
12. Lubis M, Andrijono, Suharthana. Respons tumor terhadap kemoradiasi pada kanker leher rahim dengan keberadaan infeksi HPV high risk. *Penelitian* 2004
13. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y. A Comparison of prognoses of pathologic stage IB adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 289-93
14. Eifel PJ, Burke TW, Moris. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 38-44
15. Irie T, Kigawa J, Minagawa Y, Itamochi H, Sato S, Ake-shima R et al. Prognosis and clinicopathological characteristic of Ib-Iib adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 464-7
16. Chen RJ, Lin YH, Chen CA, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY. Influence of histologic type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 184-90
17. Ayhan A, Al RA, Baykal C, Demirtas E. A comparison of prognosis of FIGO stage IB adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 279-85
18. Morice P, Meder CH, Rey A, Pautiers P, Lhommes C, Gerbaulet A, Duvillard P, Castaigne D. Radiotherapy and radical surgery for treatment of patients with bulky stage IB and II cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 239-46
19. Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, Chmiel JS, Russel AH, Jones WB et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma

- and adenosquamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1995; 76: 1948-55
20. Munoz M, Bosch FX, Sanjose SD et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27
 21. Andersson S, Rylander E, Larsson B. Types of human papillomavirus revealed in cervical adenocarcinoma after DNA sequencing. *Oncol Rep* 2002; 10: 175-9
 22. Chatterjee R, Mandal B, Bandyopadhyay S. Detection of HPV DNA in cervical carcinoma after treatment in India. *Int J Hum Gen* 2005; 5: 27-31
 23. Kulmala SM, Syrjanen S, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Podistov J. Human papillomavirus testing with hybrid capture 2 assay and PCR as screening tools. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2470-5
 24. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 305-12
 25. Stehman FB, Bundy BN, Disaia PJ, Keys HM, Larsson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. *Cancer* 1991; 67: 2776-85
 26. Waldenstrom AC, Horvath G. Survival of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix in western Sweden. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 18-23
 27. Singh RK, Maulik S, Mitra S, Mondal RK, Basu PS, Roychowdhury S et al. Human papillomavirus prevalence in postradiotherapy uterine cervical carcinoma patients: correlation with recurrence of the disease. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1048-54
 28. Hong JH, Tsai CS, Wang CC, Lai CH, Chen WC, Lee SP. Comparison of clinical behaviours and responses to radiation between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma/adenosquamous carcinomas of the cervix. *Chang Gung Med J* 2000; 7: 396-404
 29. Franco DE, Franco EL. Determinants of patient survival in cervical cancer: an overview. *CME Journal of Gynecologic oncology* 2001; 6: 173-83
 30. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS et al. Effect of tumour size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with radiation alone. *Cancer* 1992; 69: 2796-806
 31. Narayan K, McKenzie AF, Hicks RJ, Fisher R, Bernshaw D, Bau S. Relation between FIGO stage, primary tumour volume, and presence of lymph node metastases in cervical cancer patients referred for radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 657-63
 32. Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer - a review. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 741-50
 33. Mamarzadeh S, Natarajan S, Dandade DP, Ostrzega N, Saber PA, Berek JS. Lymphovascular and perineural invasion in the parametria: a prognostic factor for early stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 612-9
 34. Hellebrekers WJ, Zwinderman AH, Kenter GG, Peters AW, Keilholz AS, Graziosi GC et al. Surgically treated early cervical cancer: prognostic factors and the significance of depth of tumor invasion. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 212-9
 35. Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer - a review. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 741-50
 36. Tiltman AJ. The pathology of cervical tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19: 485-500