

Kanker Serviks: Penyakit Keganasan Fatal yang Dapat Dicegah

K. SUWIYOGA

*Bagian/KSMF Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
Denpasar*

**Om Swastyastu
Assalammu'alaikum
Salam Sejahtera
Selamat Pagi**

Yang terhormat,

Bapak Rektor Universitas Udayana,
Bapak dan Ibu Senat Universitas Udayana,
Dewan Penyantun Universitas Udayana,
Direktur Program Pascasarjana Universitas Udayana,
Para Dekan Fakultas di lingkungan Universitas Udayana,
Para Ketua Program Studi di lingkungan Universitas Udayana,
Para Staf Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, dan
Hadirin serta Para Undangan sekalian.

Pertama-tama, dengan memuja kehadiran Ida Sang Hyang Widhi Wasa/Tuhan Yang Maha Esa atas *asung wara nugraha*-Nya/kurnia-Nya, pada hari ini kita dapat berkumpul dalam keadaan sehat wal'afiat mengikuti Rapat Senat Terbuka dalam rangka Penguksuhan Jabatan Guru Besar Tetap Universitas Udayana.

Pada kesempatan ini, perkenankanlah saya menyampaikan pidato Penguksuhan saya sebagai Guru Besar Tetap dalam Bidang Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran dengan judul:

**Kanker Serviks: Penyakit Keganasan Fatal
yang Dapat Dicegah**

Hadirin yang saya muliakan,

PENDAHULUAN

Kanker serviks adalah penyakit keganasan pada serviks uterus yang dapat berasal dari sel epitel, fibroblas, pembuluh darah, dan limfe baik sendiri-sendiri maupun campuran. Sekitar 90,0% kanker serviks berasal dari jenis epitelial dan sisanya adalah nonepitelial.^{1,2} Penyakit ini merupakan masalah karena insidennya terbanyak dan penyebab kematian tersering terkait dengan penyakit kanker pada perempuan.^{2,3} Di dunia, insiden kanker diperkirakan 6 juta per tahun dan terus meningkat dari 2,7% pada tahun 1972 menjadi 3,0% pada tahun 1989 dan 4,1% pada tahun 1998. Diduga, terdapat 6¼ juta kematian akibat kanker pertahun dan dalam waktu 10 tahun mendatang kematian akibat kanker mencapai 9 juta per tahun⁴ di mana dua pertiganya berada di negara-negara sedang berkembang.^{4,5} Sebagian besar kanker tersebut adalah kanker mamma, disusul oleh kanker serviks, kanker kolon, dan kanker hati. WHO (2000) memperkirakan bahwa insiden kanker serviks sekitar 1.500.000 pertahun.⁵ Di Indonesia, walaupun insiden kanker belum diketahui pasti akan tetapi diperkirakan 20 - 30/100.000 perempuan.⁶ Berdasarkan hal tersebut diperkirakan terdapat 45.000 kasus kanker serviks setiap tahun^{6,7} dan merupakan keganasan yang paling sering serta sebagai penyebab kematian terbesar akibat kanker.^{3,4,7}

* Disampaikan pada Upacara Orasi Ilmiah Penguksuhan Jabatan Guru Besar Tetap dalam Bidang Obstetri dan Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, September 2006 di Denpasar

Laporan dari berbagai rumah sakit pendidikan di Indonesia menyatakan bahwa prevalensi kanker serviks berkisar antara 0,5 - 1,5% dari seluruh kasus Obstetri dan Ginekologi^{2,3} yang menduduki urutan pertama di antara berbagai penyakit keganasan dan relatif stabil dalam tiga dasa warsa terakhir.^{8,9} Sementara itu, data berdasar semi populasi di Bali insiden kanker serviks adalah 70 - 80/100.000 perempuan umur 15 - 50 tahun.¹⁰ Di Rumah Sakit Sanglah Denpasar, kanker serviks menempati urutan pertama pada kanker ginekologi yaitu 73,36% disusul oleh kanker ovarium, penyakit trofoblastik gestasional ganas, dan kanker endometrium masing-masing 10,28%; 9,35%; dan 4,21%.^{11,12}

Hadirin yang saya hormati,

Kanker serviks yang insidennya tertinggi di antara penyakit kanker juga merupakan penyakit keganasan dengan fatalitas tertinggi. Selama tiga dasa warsa di Indonesia ini, mortalitas kanker serviks sangat tinggi di mana angka harapan hidup satu tahun adalah sebesar 65,0%, dua tahun sebesar 40,0%, dan tiga tahun 23,0%.^{13,14} yang terkait dengan keterlambatan diagnosis.^{8,11} Dalam perjalanan alamiah penyakit ini, hampir seluruh kanker serviks berasal dari displasia di mana hanya 2,5% displasia berkembang menjadi kanker serviks in situ.^{8,12} Dan waktu yang diperlukan untuk perkembangan tersebut adalah 10 - 15 tahun.^{15,16} Dengan demikian, seharusnya yang didiagnosis adalah displasia bukan kanker serviks. Di sisi lain, perubahan dari kanker serviks in situ menjadi kanker serviks invasif hanya diperlukan waktu sekitar 6 - 12 bulan.^{9,11} Buruknya prognosis kanker serviks adalah akibat keterlambatan diagnosis^{18,19} selain oleh keterbatasan sumber daya manusia, sarana dan prasarana, geografis, demografi, status sosial ekonomi budaya, pendidikan, dan kesehatan perempuan serta status gizi.^{20,21} Sekitar 90% kasus kanker serviks terdiagnosis pada stadium invasif, lanjut, bahkan terminal.^{11,18}

Menghadapi kanker serviks ini, berbagai upaya telah dan sedang dilakukan baik untuk menurunkan insiden maupun untuk memperbaiki prognosis.¹⁵ Hal ini terkait dengan faktor risiko dan studi mekanisme karsinogenesis kanker serviks itu sendiri yang melibatkan gen supresor tumor dan gen reparasi selain onkogen itu sendiri.^{16,17} Untuk hal tersebut diperlukan pengendalian faktor risiko dan pendekatan mekanisme karsinogenesisnya. Untuk tujuan tersebut, telah dilakukan terapi dengan memakai berbagai modalitas seperti operatif, kemo-

terapi, dan radiasi baik secara sendiri maupun kombinasi akan tetapi hasilnya belum memuaskan.^{22,23} Untuk menghadapi keterlambatan diagnosis tersebut, telah diupayakan diagnosis dini dengan inspeksi visual asam asetat, *Pap smear*, gineskopi, kolposkopi, dan histopatologi^{24,25} akan tetapi juga belum mampu menurunkan insiden kanker serviks. Sebaliknya, di negara-negara maju 90% kanker serviks ditegakkan pada stadium dini atau lesi prekanker. Selain itu, keberhasilan penanganan dengan modalitas terapi yang memadai memberikan harapan hidup 5 tahun untuk stadium 0 sebesar 90 - 100%, stadium I sebesar 75 - 80%, stadium II sebesar 45 - 50%, stadium III sebesar 15 - 25% dan stadium IV sebesar 2,0 - 5,0%.^{26,27}

Berdasarkan hal di atas, dilakukan pengkajian ulang tentang faktor risiko, mekanisme karsinogenesisnya, dan juga penanganannya.

Para hadirin yang saya muliakan,

Penyebab kanker serviks adalah multifaktor^{28,29} yang dibedakan atas faktor risiko mayor, faktor risiko minor, dan atau ko-faktor.^{30,31} Infeksi *human papilloma virus* (HPV) onkogenik risiko tinggi merupakan penyebab yang diduga berperan paling besar untuk terjadinya kanker serviks^{32,33} di mana HPV ini tersebar luas di seluruh dunia yang terkait geografis.^{34,35,36} Pada kanker serviks invasif, sekitar 90% DNA HPV dapat diisolasi di mana 75% adalah HPV tipe 16 dan HPV tipe 18^{37,38} dan sisanya adalah HPV onkogenik lainnya seperti HPV tipe 35, 45, 53.^{39,40} Sementara faktor risiko minor adalah paritas tinggi dengan jarak persalinan pendek, hubungan seksual dini di bawah umur 17 tahun, multipartner seksual, merokok aktif dan pasif, status sosial ekonomi rendah.^{41,42} Sedangkan ko-faktornya antara lain infeksi klamidia trakomatis, HSV-2, HIV/AIDS, infeksi kronis dan lainnya.^{43,44} Pada karsinogenesisnya, kanker serviks bersifat *multistage* dan *multistage* yang melibatkan proto-onkogen onkogen, gen supresor tumor, dan gen reparasi^{45,46} serta peran respon imun juga sangat besar.^{47,48} Dengan demikian, penanganan kanker serviks seharusnya di tingkat molekuler baik diagnosis, terapi maupun dalam hal memprediksi prognosisnya.

Di dalam mekanisme terjadinya kanker serviks, selalu didahului oleh lesi prekanker. Lesi prekanker tersebut merupakan perubahan *multistage* dari metaplasia, displasia ringan, displasia sedang, displasia berat, dan berakhir dengan kanker serviks.^{49,50} Sebelum menjadi kanker serviks, displasia tersebut masih reversibel dan diperlukan waktu sekitar 12 tahun dari displasia ringan berubah menjadi kanker

serviks^{50,51} dan hanya 1 di antara 50 - 70 displasia yang dapat berkembang menjadi kanker serviks invasif.^{52,53} Hal ini terkait dengan peran gen supresor tumor dan sistem imunitas yang melahirkan teori *multistep* karsinogenesis kanker serviks. Keadaan ini merupakan peluang untuk melakukan tindakan pencegahan di mana upaya pencegahan tersebut dapat berupa pengendalian faktor risiko, diagnosis dan terapi lesi prekanker, vaksinasi, terapi vaksin dan gen, dan lainnya.

Hadirin yang terhormat,

Dalam orasi ini diutarakan tentang lesi prekanker dan upaya pencegahan kanker serviks. Lesi prekanker perlu diketahui sebagai landasan penanganan baik pencegahan maupun terapi kanker serviks. Dan untuk pencegahan kanker serviks, terapi lesi prekanker merupakan kondisi mutlak. Sementara itu, diagnosis lesi prekanker harus ditegakkan dengan metode diagnostik yang handal, sederhana, murah, *primum non nocere*, dan dapat diterima luas oleh masyarakat.

LESI PRE KANKER

Definisi

Lesi prekanker sering disebut juga displasia serviks⁵⁴, neoplasia intraepitelial serviks (NIS)⁵⁵, *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN)⁵⁶, dan *servical intraepithelial lesion* (SIL).⁵⁷ Displasia serviks adalah pertumbuhan sel abnormal yang mencakup berbagai lesi epitel yang secara baik sitologik maupun histologik berbeda dibandingkan epitel normal, tidak mengenai epitel basalis, dan belum menunjukkan kriteria karakteristik keganasan. Karakteristik keganasan tersebut adalah peningkatan selularitas, abnormalitas nukleus, dan peningkatan rasio nukleus/sitoplasma.^{58,59}

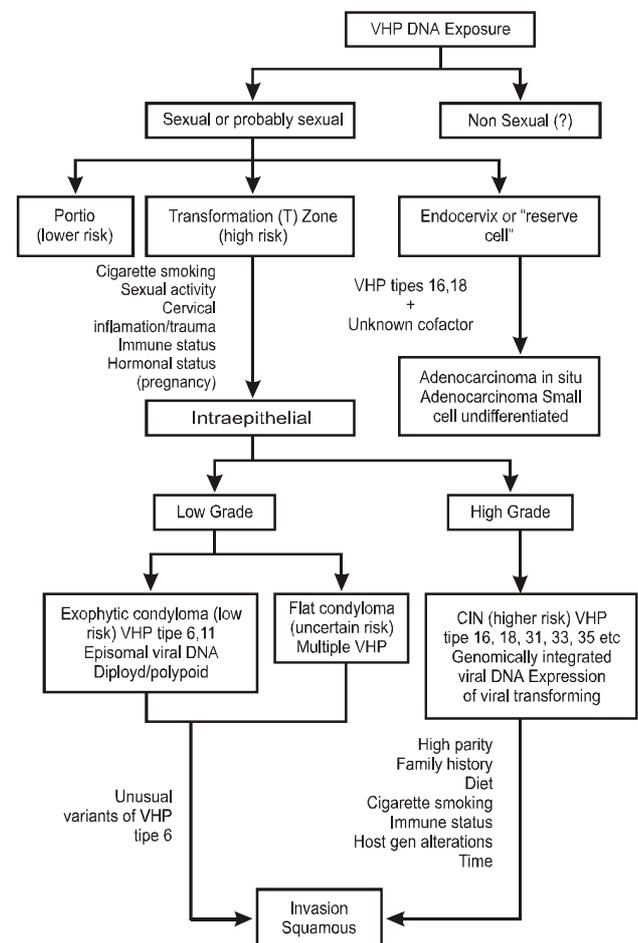
Angka Kejadian

Prevalensi displasia serviks belum diketahui pasti. Diperkirakan 3.600/100.000 perempuan pada umur 20 - 45 tahun^{45,60} dan sering didapatkan pada umur seksual aktif 20 - 25 tahun.⁶¹ Perbandingan prevalensi displasia dan kanker serviks adalah 50 - 70:1.^{61,62} Prevalensi displasia menurun dengan meningkatnya umur di mana displasia ringan dan sedang tertinggi pada umur 25 - 29 tahun yaitu 2,6% dan menurun menjadi 0,9% pada umur lebih dari 50 tahun. Sedangkan displasia berat terjadi 0,5%

pada umur 35 - 39 tahun.^{12,18} Penyebab displasia belum diketahui pasti, dinyatakan multifaktor yang mana faktor risiko tersebut dibedakan atas risiko mayor dan minor. Faktor risiko mayor adalah infeksi HPV dan faktor risiko minor terkait dengan derajat kesehatan umum, status imunitas, dan nutrisi.^{2,8,11}

Patogenesis

Menurut Cow¹ dan Cox *et al*², faktor risiko displasia sesuai dengan kanker serviks; sebab kanker serviks merupakan perkembangan lanjut displasia.



Gambar 1. Perkembangan Neoplasia Serviks oleh HPV¹²

Sekitar 15% displasia ringan menjadi displasia sedang, 30% displasia sedang menjadi displasia berat, 45% displasia berat menjadi kanker serviks in situ, dan selanjutnya 90% menjadi kanker serviks invasif. Perubahan/perkembangan CIN menjadi kanker serviks pada infeksi HPV dapat dilihat pada Gambar 1.

Sebaliknya, 20% displasia berat menjadi displasia sedang, 40% displasia sedang menjadi displasia ringan, dan 75% displasia ringan menjadi metaplasia-normal.^{14,18,21} Perkembangan displasia serviks menjadi kanker serviks terjadi secara bertahap yang dibedakan atas 3 tahap klinis yaitu^{11,15}:

- Tahap ke pertama adalah transisi dari displasia sedang menjadi displasia berat yang ireversibel.
- Tahap ke dua adalah pertumbuhan invasif.
- Tahap ke tiga adalah transformasi dari mikro-kanker menjadi lebih luas.

Waktu yang diperlukan untuk menjadi kanker serviks invasif adalah 85 bulan dari metaplasia, 58 bulan dari displasia ringan, 38 bulan dari displasia sedang, dan 12 bulan dari displasia berat.

Klasifikasi

Displasia berasal dari epitel serviks normal. Karena perubahan derajat keasaman vagina maka terjadi perubahan epitel normal menjadi metaplasia.^{16,21} Pada studi lain, infeksi HPV onkogenik risiko tinggi berhubungan dengan CIN 2 - 3 atau *high-*

grade squamous intraepithelial lesion (H-SIL). Sedangkan infeksi HPV onkogenik risiko rendah-sedang lebih banyak berhubungan dengan CIN 1 atau *low-grade squamous intraepithelial lesion* (L-SIL).^{67,69}

Terminologi displasia berubah-ubah, sesuai dengan perubahan patogenesis kanker serviks. Pelaporan Papanicolou yang memakai 5 kelas telah banyak ditinggalkan. Pada tahun 1980, *British Society of Clinical Cytology* (BSCC) membuat nomen katur berdasarkan korelasi antara sitologik dengan histopatologik diskariosis ringan, sedang, dan berat di mana dipakai istilah CIN.⁸¹ Sulit dibedakan antara displasia berat dengan kanker serviks in situ.⁸² dengan memakai istilah CIN ini.^{12,27} Istilah CIN ini juga belum mendapat kesepakatan karena ditemukan bahwa tidak seluruh neoplasia berkembang menjadi kanker serviks.^{12,27} Menurut WHO (2000), lesi prekanker dibedakan atas CIN 1, CIN 2, dan CIN 3 yang mana klasifikasi displasia dan kriteria masing-masing CIN dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi CIN (WHO, 2000)

Klasifikasi	Histologi	Sitologi
1. CIN 1/Displasia Ringan	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoplasia sel basal ringan • <i>Partial interruption of satisfaction</i> • Gangguan ringan maturasi sel • <i>Aglycogenous</i> • Mitosis (+) dalam jaringan: jarang 	<ul style="list-style-type: none"> • Sel diskariotik ringan dan matur • Sel diskariotik sedikit • Sel diskariotik supervisial predominan (indeks diskariotik rendah) • X kromatin rendah
2. CIN 2/Displasia Sedang	<p>Displasia sedang adalah klasifikasi antara displasia ringan dan displasia berat</p> <p>Ciri: Sel diskariotik dengan beratnya atipia sel derajat sedang</p>	
3. CIN 3/Displasia Berat	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoplasia basal sel • Stratifikasi ireguler dengan pola sel distorsi • Gangguan nyata maturasi sel 	<ul style="list-style-type: none"> • Sel diskariotik: banyak dan imatur • Sel diskariotik banyak • Dominan: sel diskariotik parabasal (indeks diskariotik tinggi) • X kromosom berkurang • Sel parabasal dan basal dominan
4. Kanker in situ	<ul style="list-style-type: none"> • Mitosis pada 2/3 epitel • Epitel seluruhnya diganti oleh sel kanker kecil • Kehilangan polaritas dan stratifikasi 	<ul style="list-style-type: none"> • Gambaran sel maligna monoton tanpa adanya diastesis (nekrosis) • X kromatin berkurang, ada <i>double X</i> kromatin
a. Undifferentiated small cell type	<ul style="list-style-type: none"> • Abnormal mitosis 7 2/3 lapisan epitel • Tak ada invasi stroma 	<ul style="list-style-type: none"> • Sel dominan: sel parabasal dengan sitoplasma sedikit • Sel diskariotik maligna, ukuran kecil (kadang-kadang) • Sel maligna pleomorphis
b. CIS: Differentiated large cell type	<ul style="list-style-type: none"> • Kehilangan polaritas dan stratifikasi • Kecendrungan ringan diferensiasi permukaan • Mitosis sering dan abnormal > 2/3 epitel 	<ul style="list-style-type: none"> • Diathesis tumor (-) • X kromatin berkurang dan adanya <i>double X</i> kromatin

Sementara itu, untuk dapat lebih mengakomodasi kelainan yang didapatkan pada *Pap smear* maka dibuatlah nomenklatur modifikasi Sistem Bethesda

seperti pada Tabel 2.

Table 2. Sistem Bethesda Modifikasi²³

I. STATEMENT ON SPECIFIC ADEQUACY	
I.1	Satisfactory for evaluation
I.2	Satisfactory for evaluation but limited by (specify reason)
I.3	Unsatisfactory (specify reason)
	Explanation for satisfactory but limited/unsatisfactory
	a. Scant cellularity
	b. Poor fixation/preservation
	c. Partially/completely obscuring blood/menstruum
	d. Not representative of the anatomic site
	e. Insufficient patient history
	f. Other
II. GENERAL CATEGORIZATION	
II.1	Within normal limits
II.2	Benign cellular changes: see descriptive diagnosis
II.3	Epithelial cell abnormality: see descriptive diagnosis
III. DESCRIPTIVE DIAGNOSIS	
III.1	Benign cellular changes
III.1.1	Infection
III.1.1.1	Fungal: Fungal organism morphologically consistent with <i>Candida</i> sp
III.1.1.2	Bacterial:
	Predominance of coccobacilli consistent with shift invaginal flora
	Microorganism morphologically consistent with <i>Actinomyces</i> sp
	Cellular change suggestive of <i>Chlamydia</i> sp infection, subject to verification
	Others
III.1.1.3	Protozoan <i>Trichomonas vaginalis</i>
	Others
III.1.1.4	Viral: cellular changes consistent with effects of
	Cytomegalovirus
	Herpes simplex
	Others (note: for Human Papilloma Virus (HPV) go to Epithelial Cell Abnormalities, Squamous)
III.1.1.5	Others
III.1.2	Reactive Changes
III.1.2.1	Inflammation (includes typical repair)
	Follicular cervicitis
	Atrophy with inflammation (Atrophic vaginitis)
III.1.2.2	Miscellaneous
	Effect of therapy: Ionizing radiation, Chemotherapy
	Effect of intrauterine contraceptive device (IUD) or other mechanical devices
	Effect of diethylstilbestrol (DES) exposure
III.1.2.3	Others
III.2	Epithelial cell abnormalities
III.2.1	Squamous cell
III.2.1.1	Atypical squamous cells of undetermined significance (should be further qualified as to whether a reactive or a premalignant/malignant process is favored)
III.2.1.2	Low-grade squamous intraepithelial lesion, encompassing:
	Cellular changes consistent with HPV infection (koilocytosis, koilocytotic atypia and condylomatous atypia are included)
	Mild dysplasia/cervical intraepithelial neoplasia (CIN1)
III.2.1.3	High-grade squamous intraepithelial lesion, encompassing:
	Moderate dysplasia/CIN2
	Severe dysplasia/CIN3
	Carcinoma in situ/CIN3
III.2.1.4	Squamous cell carcinoma

III.2.2	Glandular cell
III.2.2.2	Atypical glandular cell of undetermined significance (should be further qualified as to whether a reactive or a premalignant process is favored)
III.2.2.3	Adenocarcinoma Not otherwise specified. Specify probable site or origin: endocervical, endometrial, extrauterine
III.3	Other malignant neoplasms: specify
III.4	Hormonal evaluation (applies to vaginal smears only)
III.5	Other. The document suggested that the interpretation of a cytologic sample should be considered a medical consultation

Selain itu, berbagai nomenklatur displasia tersebut dibuat padanan antar klasifikasi dan padanan masing-masing klasifikasi sebagai berikut (Tabel 3).

Sitologis, displasia dapat dideteksi dengan *Pap smear* di mana sensitivitas 90%, spesifisitas 85%, nilai negatif palsu 45%, dan nilai positif palsu 32%.^{56,78}

Tabel 3. Padanan Sistem Klasifikasi Sitologi (Hacker, 1996; Quittlet *et al*, 1997)

Papanicolaou	Reagen	Richart	Bethesda
Class I: absence of atypical or abnormal cells	Normal cellular pattern	Normal cellular pattern	Within normal limits
Class II: Atypical cytology but no evidence of malignancy	Benign cellular changes	Benign cellular changes	Benign cellular changes Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS)
Class III: Cytologic features suggestive of but not conclusive for malignancy	Mild dysplasia	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1	Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS)
Class IV: Cytologic features strongly suggestive of malignancy	Moderate dysplasia Severe dysplasia	CIN 2 CIN 3	Low-grade squamous intraepithelial lesion including infection with HPV (L-SIL) High-grade squamous intraepithelial lesion (H-SIL)
Class V: Cytologic features conclusive for malignancy	Carcinoma in situ Invasive cancer	Invasive cancer	Invasive cancer

Diagnosis

Diagnosis displasia menyertakan kerjasama antara klinikus, kolposkopist, sitologis, dan histopatologis. Displasia serviks ditegakkan berdasarkan atas klinis, kolposkopis, sitologis, keberadaan HPV, dan histopatologis dari bahan biopsi, kuretase, dan konisasi.

Klinis, displasia serviks sebagian besar tanpa gejala/keluhan.^{91,92} Gejala-gejala yang dapat timbul seperti lekore^{34,45}, perdarahan post koitus, kadang-kadang bersama kondiloma akuminata genitalis, dan lainnya.^{3,67}

Kolposkopis, yaitu inspeksi langsung memakai kolposkop dengan pembesaran 10 kali dan dapat meningkatkan ketepatan sitologis menjadi 95,0%. Hampir seluruh sambungan skuamo-kolumner (SSK) dapat terlihat melalui kolposkopi. Hasil kolposkopi juga dapat menurunkan terapi konisasi sampai 96%.^{3,22}

WHO menyarankan skrining *Pap smear* minimal satu kali selama hidup pada umur 35 - 40 tahun. Apabila fasilitas terbatas skrining setiap 10 tahun pada umur 35 - 50 tahun, fasilitas tersedia mencakupi setiap 5 tahun pada umur 35 - 55 tahun, dan fasilitas ideal setiap 3 tahun pada umur 25 - 60 tahun. Hal ini didasarkan atas pertimbangan *cost and effectiveness*.

Diagnosis infeksi HPV dengan teknik *polymerase chains reaction* (PCR) di mana sekitar 90% kanker serviks. Cara lain adalah dengan prinsip reaksi antigen antibodi dengan teknik imunohistokimia, hibridisasi memakai *hybrid capture-II* (HC-II), dan lainnya.^{2,12}

Biopsi yang tepat sebagai bahan pemeriksaan histopatologis dapat meningkatkan ketepatan diagnosis displasia. Biopsi terarah dilakukan dengan bantuan asam asetat, lugol 3 - 5% (test Schiller), gineskopi, dan kolposkopi.^{21,22}

Kuretase endometrium dilakukan setelah biopsi terarah untuk mengetahui apakah terdapat kanker invasif yang berasal dari kanalis servikalis. Kuretase fraksional ini harus dilakukan untuk mendapatkan bahan sediaan histopatologis dalam rangka diagnosis.^{13,20}

Konisasi merupakan tindakan operatif eksisi serviks di mana luas konisasi ditentukan oleh hasil kolposkopi dan tes lugol. Konisasi dilakukan atas indikasi: proses dicurigai pada endoserviks, tidak nampak dengan kolposkopi, diagnosis mikroinvasif, terdapat kesenjangan antara hasil sitologis dengan histologis^{3,15}, dan kesulitan pengamatan lanjut. Komplikasi konisasi antara lain perdarahan, infeksi, inkompetensi serviks, nyeri, dan lainnya.^{13,21}

Penatalaksanaan

Diagnosis definitif displasia serviks ditegakkan berdasarkan histopatologis, bukan hanya dengan skrining. Demikian pula halnya dengan terapi displasia bukan berdasarkan hasil skrining akan tetapi atas dasar histopatologis. Beberapa faktor yang mempengaruhi pilihan modalitas terapi adalah luas/berat displasia, infeksi HPV, umur, fungsi reproduksi, hasil kolposkopi, dan kelainan ginekologi yang menyertai. Selain itu, pengalaman dokter, fasilitas, status sosial-ekonomi, dan pilihan/kepatuhan pasien ikut mempengaruhi jenis terapi.^{23,24} Sebagian besar displasia pada umur relatif muda adalah berukuran kecil dengan kedalaman 2 - 3 mm dan hanya 3 - 4% mencapai vagina proksimal dengan kedalaman 7,8 mm sampai ke dasar kripti. Pada kanker serviks in situ kedalaman lesi mencapai 4 - 5,2 mm. Hal ini menjadi pertimbangan agar tidak terjadi *under treatment* atau sebaliknya *over treatment*.^{12,25,26}

Luas/berat lesi dibedakan atas:

- Derajat lesi yang terdiri dari risiko rendah dan risiko tinggi. Pada lesi risiko rendah, tidak diperlukan terapi hanya observasi karena ± 90% dapat terjadi regresi spontan. Pada studi kohort selama 2 tahun dilaporkan bahwa insiden CIN adalah 3% di mana selama 9 bulan pada CIN 1 terjadi regresi 78,3%, persisten 18,2%, dan progresi 3,4%. Pada lesi risiko tinggi, dilakukan terapi destruksi lokal atau eksisi dan apabila fungsi reproduksi tidak diperlukan maka dapat dilakukan histerektomi totalis. Keberhasilan terapi dengan modalitas *large loop excision of the transformation zone* (LLETZ) 93%, konisasi 96%, dan laser 96,4%.²⁶
- Lokasi lesi pada jam 3 dan 9 kemungkinan residif besar sehubungan dengan lekukan yang dalam dan vaskularisasi relatif banyak pada regio tersebut.

- Luas lesi, berhubungan dengan jangkauan modalitas terapi.
 - Fokus lesi yang menyebar dan multipel di beberapa kwadran berisiko rekurensi.^{91,92}
- Berikut adalah terapi displasia berdasarkan abnormalitas lesi serviks.

Atypical squamous cells undetermined specific

Pada *atypical squamous cells undetermined specific* (ASCUS) dilakukan observasi yaitu pengamatan selama 6 bulan atau konfirmasi *Pap smear* untuk melihat perkembangannya. Apabila ASCUS disertai oleh infeksi HPV dan faktor risiko minor maka dilakukan kolposkopi biopsi untuk histopatologi. ASCUS dengan displasia ringan, dilakukan tes HPV. Apabila HPV negatif atau HPV positif pada lesi risiko rendah maka *Pap smear* diulang 6 bulan. Apabila HPV positif pada lesi risiko tinggi maka dilakukan konfirmasi kolposkopi dan histopatologis.^{4,8,25}

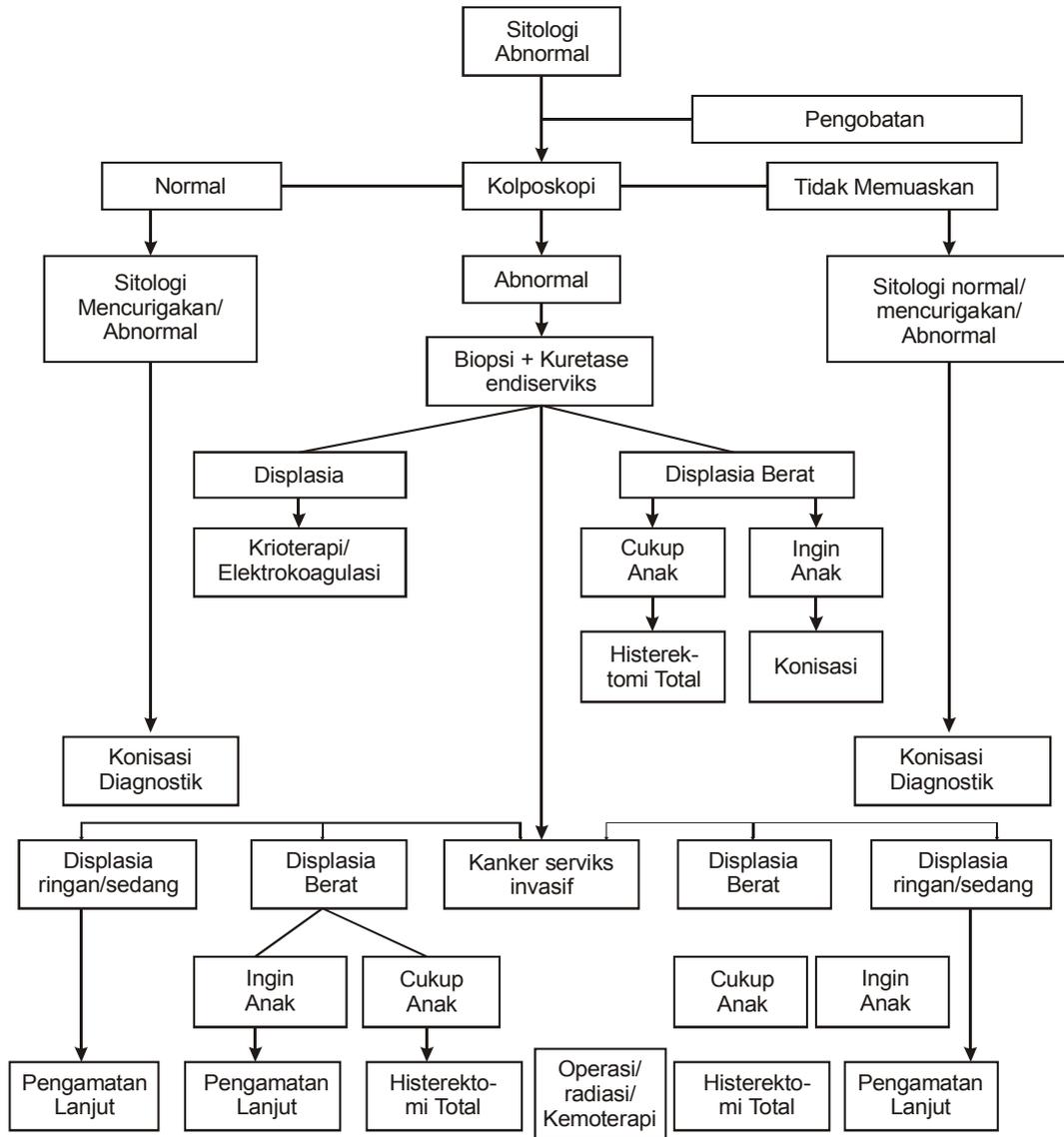
Atypical glandular cells of undetermined significance

Sebagian besar *atypical glandular cells of undetermined significance* (AGUS) adalah jinak, akan tetapi harus diterapi karena displasia pada sel glanduler dapat berubah menjadi kanker dalam waktu singkat dibandingkan dengan sel skuamosa. Sekitar 40% AGUS berkembang menjadi displasia sedang-berat bahkan kanker serviks. Kolposkopi biopsi harus dikerjakan untuk mendapatkan diagnosis definitif yang dibedakan atas displasia ringan, displasia sedang, displasia berat, belum dapat disimpulkan, dan kanker serviks.^{8,27}

Displasia ringan

Sekitar 70 - 80% displasia ringan terjadi regresi spontan, 15% berkembang menjadi displasia sedang-berat dan kanker serviks.²⁹ Terapinya adalah:^{8,9,12}

- Observasi, dengan *Pap smear* ulang 3 - 4 bulan sampai dapat disimpulkan apakah displasia menghilang atau sebaliknya terjadi perburukan.
 - Krioterapi, terutama pada displasia ringan yang terlokalisir dan persisten.
 - Ablasi laser, terutama pada displasia ringan multipel/luas yang persisten.
- Dua minggu pos terapi, dilakukan *Pap smear* untuk melihat keberhasilan terapi. Apabila hasilnya sama di mana terdapat:
- Infeksi, harus diterapi terlebih dahulu dan *Pap smear* diulang 2 minggu kemudian.
 - Kolposkopi normal dan sitologi mencurigakan, dilakukan konisasi diagnostik.



Gambar 2. Penanganan Displasia²⁴

- Kolposkopi abnormal dan sitologi abnormal/ mencurigakan, dilakukan biopsi terarah dengan tes Schiller dan kolposkopi serta kuretase endoserviks.

Penanganan displasia dapat dilihat pada Gambar 2.²⁴

Displasia sedang

Pada displasia sedang didapatkan setengah lapisan epitelnya adalah abnormal di mana 40 - 50% dapat terjadi regresi spontan, 20 - 30% menjadi displasia berat, dan 20% persisten.^{34,35} Modalitas terapi yang dipakai adalah:

- Krioterapi, apabila lesi kecil dan terbatas.
- Laser ablasi.

- LEEP. Apabila batas lesi jelas maka dilakukan pengamatan lanjut dengan *Pap smear* teratur. Apabila lesi tidak jelas maka dilakukan pemantauan dengan *Pap smear* dan konisasi untuk selanjutnya diperiksa secara histopatologi.

Displasia berat

Pada displasia berat, sulit dibedakan dengan kanker serviks in situ. Modalitas terapi yang dipilih adalah:^{23,35}

- *Loop electrosurgical excision procedure* (LEEP), apabila seluruh daerah displasia dapat terjangkau.
- Konisasi, apabila fungsi reproduksi masih dipertahankan. Komplikasi konisasi adalah perdarahan, infeksi pelvis, stenosis kanalis servikalis, dan residu 15,4 - 50,0%.^{46,48}

- Krioterapi, terutama apabila terdapat kontraindikasi operasi. Histerektomi totalis, merupakan modalitas terapi pilihan tersering karena pertimbangan bahwa 15,5 - 50,0% residu pada konisasi dan 3 - 4% displasia mencapai puncak vagina.⁴⁹ Indikasi histerektomi totalis adalah displasia berat tanpa diperlukan tambahan anak, terdapat kelainan organ ginekologi lain bersamaan seperti mioma uterus, prolapsus uterus, dan lainnya, serta displasia mencapai batas konus post tindakan konisasi.

Residu tumor post histerektomi sekitar 5%.^{20,24} Apabila lesi berbatas tegas maka dilakukan *Pap smear* dan kontrol teratur. Apabila batas tidak tegas maka dapat dilakukan observasi dengan *Pap smear* dan biopsi konisasi. Selanjutnya, dapat dilakukan konisasi ulangan, histerektomi totalis tergantung dari derajat dan luas lesi.^{8,9,10}

Sedangkan jenis terapi operatif pada displasia adalah eksisi dan destruksi seperti yang terlihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Jenis terapi pada displasia (Lisa and McCall, 2001)

Eksisi	Destruksi-ablasi
Eksisi diatermi (LLETZ dan LEEP)	Elektrokoagulasi
CO2 Laser	CO2 Laser evaporasi
<i>Cold knife cone</i>	Koagulasi dingin
Histerektomi	Kriokauterisasi

Keterangan:

Destruksi-ablasi adalah terapi yang bertujuan untuk memusnahkan darah tertentu pada serviks yang mengandung epitel abnormal dengan harapan epitel yang musnah ini akan diganti oleh epitel skuamosa yang baru. Terapi destruksi-ablasi terdiri atas:

1. Krioterapi, yaitu pembekuan serviks sampai suhu minus 25°C dengan memakai prob intraservikalis. Pembekuan sampai 2 - 3 mm dan menga-kibatkan dehidrasi dan pengekruatan sel, gangguan konsentrasi elektrolit, denaturasi kompleks lipo-protein dan syock termal, dan mikrovasku-ler hipostatik. Indikasinya adalah displasia ringan- sedang, luas lesi minimal, dan berbatas tegas dengan efektivitas 90 - 95%.
2. Elektrokauter, yaitu jenis terapi dengan pemanasan listrik, indikasinya sama dengan krioterapi di mana efektivitasnya 86 - 90%.
3. Elektrokoagulasi, yaitu cara tertapi dengan menghancurkan/merusak zona transformasi melalui fulgurasi, denaturasi, dan degradasi enzim dari struktur protein jaringan. Efektivitas terapi adalah 97% dengan efek samping infeksi, perdarahan, dan stenosis serviks.
4. Koagulasi dingin, yaitu koagulasi serviks pada suhu minus 50 - 120°C dan tidak menimbulkan

asap.

5. CO2 Laser, yaitu terapi dengan memakai sinar laser di mana energi listrik dilepaskan melalui tabung yang berisi campuran gas helium, nitrogen, dan CO2. Kelebihannya dibandingkan dengan cara di atas adalah ketepatan destruksi jaringan lebih akurat, penyembuhan lebih cepat, tidak mengubah posisi SSK, dan tidak menimbulkan jaringan parut.
6. Eksisi diatermi, yang dibedakan atas LLETZ dan LEEP. Pada lesi kurang dari 2,5 mm maka efektivitasnya 90% pada satu kali terapi. Kelebihan cara ini adalah jaringan yang dieksisi dapat dipakai sebagai bahan pemeriksaan histopatologis karena kerusakan jaringan serviks yang minimal.
7. Konisasi, yaitu pemotongan serviks berbentuk kerucut memakai *cold knife* atau laser baik dengan evaporasi maupun tanpa evaporasi.
8. Histerektomi totalis, yaitu pengangkatan uterus termasuk serviks melalui pembedahan perabdominal.

Prognosis

Pada umumnya prognosis displasia serviks adalah baik. Prognosis ini tergantung dari derajat/luas lesi, jenis histopatologis, dan jenis terapi yang tersedia/dipilih. Kesembuhan mencapai 90 - 95%.^{65,78}

Dengan demikian dapat disingkat bahwa displasia serviks adalah pertumbuhan sel abnormal epitel permukaan serviks dan merupakan lesi prekanker. Insiden displasia diperkirakan 1: 40 - 50 pada umur seksual aktif 20 - 45 tahun, mencapai puncaknya pada umur 35 tahun.^{34,35} Terdapat beberapa cara klasifikasi displasia berdasarkan sitologi, histopatologi, dan infeksi HPV yaitu menurut Pap, Reagan, Richart, dan Bethesda. Diagnosis displasia ditegakkan berdasarkan hasil histopatologi, bukan atas dasar skrining *Pap smear*, IVA, keberadaan DNA-HPV. Pelaporan *Pap smear* yang berhubungan dengan infeksi HPV memakai sistem Bethesda. Terapi displasia tergantung kepada berat/luas dan jenis lesi, faktor risiko, kepatuhan pasien, sosial-ekonomi, dan fungsi reproduksi. Modalitas terapi adalah observasi, destruksi, konisasi, dan histerektomi totalis. Tidak seluruh displasia berkembang menjadi kanker serviks invasif; dapat terjadi regresi spontan.

Hadirin yang terhormat,

Berkaitan dengan judul pidato ini, maka berikut akan disampaikan berbagai cara dan strategi pencegahan terjadinya kanker serviks. Pencegahan tersebut meliputi pencegahan primer dan sekunder.

PENCEGAHAN KANKER SERVIKS

Pencegahan terhadap terjadinya kanker serviks adalah melalui pencegahan primer dan sekunder. Sementara pencegahan tersier dengan terapi paliatif tidak dibahas pada kesempatan ini.

Pencegahan Primer

Pencegahan primer ditujukan terhadap mereka yang belum terkena infeksi HPV untuk mencegah timbulnya penyakit. Berbagai cara yang dipilih adalah dengan mengendalikan faktor risiko dan vaksinasi.

Faktor risiko kanker serviks

Beberapa faktor risiko kanker serviks adalah:

Umur

Pada dekade 70-an, dilaporkan bahwa umur merupakan faktor risiko kanker serviks. Data dari beberapa rumah sakit pusat pendidikan menyatakan bahwa umur pasien kanker serviks terbanyak adalah 55 - 58 tahun.^{2,34} Pada dekade 80-an, dilaporkan bahwa umur terbanyak kanker serviks 50 - 55 tahun.⁴⁵ Pada dekade 90-an, umur kasus kanker serviks terbanyak adalah 45 - 50 tahun. Dharmaputra dan Suwiyoga (2001), mendapatkan proporsi umur kanker serviks terbanyak adalah 41 - 44 tahun. Bahkan, pada tahun 2002, ditemukan kanker serviks stadium invasif pada umur 18 tahun di Rumah Sakit Sanglah Denpasar (data Bagian Obstetri dan Ginekologi FK Unud/RS Sanglah Denpasar).

Paritas

Paritas dapat meningkatkan insiden kanker serviks, lebih banyak merupakan refleksi dari aktivitas seksual dan saat mulai kontak seksual pertama kali daripada akibat trauma persalinan.^{34,35} Umur pada kehamilan pertama lebih berperan dibandingkan dengan jumlah persalinan, tetapi bagaimanapun jumlah persalinan juga merupakan faktor prognostik. Pada wanita dengan paritas 5 atau lebih mempunyai risiko terjadinya kanker serviks 2,5 kali lebih besar dibandingkan dengan wanita dengan paritas tiga atau kurang.³⁸ Eversi epitel kolumner selama kehamilan menyebabkan dinamika baru epitel metaplastik imatur sehingga meningkatkan risiko transformasi sel. Infeksi HPV lebih mudah ditemukan pada wanita hamil dibandingkan yang tidak hamil terkait dengan terjadinya penurunan kekebalan seluler pada wanita hamil.^{39,40} Pada kehamilan, progesteron dapat menginduksi onkogen HPV menjadi stabil sehingga terjadi integrasi DNA virus ke da-

lam genom sel penjamu dan menurunkan kekebalan mukosa zona transformasi.^{4,67} Hal ini dapat menjelaskan peningkatan risiko displasia serviks pada paritas yang semakin tinggi.

Aktivitas seksual dini

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara lesi prekanker dan kanker serviks dengan aktivitas seksual pada usia dini, khususnya sebelum umur 17 tahun.^{34,54} Faktor risiko ini dihubungkan dengan karsinogen pada zona transformasi yang sedang berkembang dan paling berbahaya apabila terinfeksi HPV pada 5 - 10 tahun setelah menar.^{4,78} Jumlah pasangan seksual menimbulkan konsep pria berisiko tinggi sebagai vektor yang dapat menimbulkan infeksi yang berkaitan dengan penyakit hubungan seksual (PHS). Satu dekade terakhir, perhatian difokuskan pada infeksi HPV sebagai penyebab primer lesi prekanker. Hipotesis *a hit and run*^{55,56} untuk menjelaskan mekanisme transformasi sel tanpa selalu ditemukan keberadaan HSV-2 di mana diduga kedua virus ini bekerja secara sinergis sebagai inisiator atau promotor pada saat terjadi transformasi seluler oleh HPV. Integrasi antara DNA-HPV dengan DNA sel penjamu difasilitasi oleh sel yang telah diinfeksi oleh HSV-2.⁵⁷

Akseptor pil kontrasepsi

Pil kontrasepsi meningkatkan insiden CIN. Diduga pil kontrasepsi dapat mempercepat progresivitas lesi. Pendapat ini masih kontroversi sebab penelitian lain tidak menemukan hubungan yang jelas antara kontrasepsi oral dengan CIN. Pada penelitian kohort didapatkan bahwa terjadi peningkatan risiko sekitar 2 kali terjadinya kanker serviks pada pemakaian pil kontrasepsi lebih dari 5 tahun berturut-turut.⁵⁶ Peran pil kontrasepsi sebagai faktor risiko kanker serviks didasarkan atas:^{56,78}

- Dapat mengaktivasi proses metaplasia yaitu pil kontrasepsi menginduksi eversi epitel kolumner sehingga meningkatkan terjadinya atipia.
- Dapat menurunkan kadar asam folat darah sehingga terjadi perubahan megaloblastik pada sel epitel serviks.

Hormon pada pil kontrasepsi dapat meningkatkan efek ekspresi onkoprotein virus. Sedangkan, β -estradiol dapat meningkatkan transkripsi onkoprotein E6 dan E7 HPV tipe 16 sampai delapan kali.⁶⁸ Progesteron dan glukokortikoid dapat menginduksi ekspresi gen HPV pada serviks dan terjadi perubahan epitel serviks terlihat setelah pemakaian pil kontrasepsi selama 5 tahun berturut-turut.^{69,70}

Merokok

Secara epidemiologis, perokok aktif dan pasif berkontribusi pada perkembangan kanker serviks yaitu 2 - 5 kali lebih besar dibandingkan dengan yang tidak perokok. Merokok berhubungan dengan intensitas dan lama yang berperan terhadap timbulnya CIN 3 di mana terdapat dua postulat yaitu:^{45,46}

- Ditemukan kotinin, nikotin, fenol, hidrokarbon, dan tar konsentrasi tinggi pada mukus serviks wanita perokok di mana bahan-bahan tersebut adalah karsinogen.
- Perokok berhubungan dengan penurunan bermakna pada densitas dan fungsi sel Langerhans yang berperan penting pada imunitas seluler. Pada keadaan ini infeksi HPV dapat menyebabkan perkembangan CIN semakin mudah.

Status sosial-ekonomi

Status sosial-ekonomi rendah dapat meningkatkan insiden kanker serviks yang terkait dengan status gizi. Status gizi berhubungan dengan daya tahan tubuh⁶⁶ baik terhadap infeksi maupun kemampuan melawan keganasan itu sendiri.⁶⁸ Status gizi dan peran mikronutrien seperti zink, kuprum, dan asam folat juga diduga sebagai faktor risiko kanker serviks. Pemeriksaan dengan teknik PCR pada kelompok sosial-ekonomi rendah didapatkan bahwa lebih dari 80% perempuan normal positif terinfeksi HPV tipe 16.^{69,70}

Infeksi virus imunodefisiensi

Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) diduga berhubungan dengan lesi prekanker dan kanker serviks atas dasar bahwa sistem imunitas berperan penting pada proses keganasan.^{23,45} Sistem imunitas yang tertekan merupakan predisposisi infeksi virus onkogenik. Terlebih pada keadaan mekanisme regulasi sel yang sudah terganggu akan mempercepat perkembangan keganasan. Insiden CIN meningkat pada kasus HIV yaitu CIN didapatkan sebanyak 13% pada HIV seronegatif, 17% pada HIV seropositif tanpa AIDS, dan 42% pasien HIV seropositif dengan AIDS.^{46,47}

Infeksi human papilloma virus

Human papilloma virus (HPV) adalah anggota famili *papovaviridae*, virus DNA rantai ganda, berat molekul 5 x 10 dalton, dan diameter ± 55 nm. HPV berhubungan dengan infeksi epitelial pada beberapa tempat meliputi kulit, mukosa mulut, laring, genitalia, dan anus.^{4,56} Partikel virus matur mempunyai kapsid luar ikosahedral yang terdiri atas 2

protein struktural yaitu protein L1 dan L2. Protein L1 merupakan komponen mayor yaitu 80% dari seluruh protein virus dengan massa molekul relatif 53 - 59.000. Sedangkan protein L2 merupakan komponen minor dengan massa molekul relatif 70.000. Di dalam protein kapsid terdapat genom virus DNA sirkuler rantai ganda dengan panjang 7,9 kilobasa. Struktur HPV terdiri dari 3 bagian yaitu *upstream regulatory region* (URR), *early region* (ER), dan *late region* (LR). URR berupa *non-coding region* yang berperan penting pada pengaturan replikasi dan transkripsi pada rangkaian ER. URR juga merupakan regulator yang sangat kompleks di mana peran dan fungsi yang pasti dalam siklus hidup virus belum jelas. Bagian ini mengandung tempat ikatan berbagai faktor transkripsi seperti *activator protein 1* (AP-1), *keratinocytic specific factor 1* (KRF-1), dan faktor transkripsi lainnya. ER terbentuk pertama kali pada siklus hidup virus dan mengkode protein yang sangat berperan pada replikasi virus. LR terbentuk kemudian untuk mengkode protein struktural virus. ORFs mengkode protein E1, E2, E4, E5, E6, dan E7.^{23,44} E1 dan E2 mengkode protein yang mengatur proses transkripsi. Ekspresi E1 terjadi pada infeksi virus fase laten yang berfungsi mengontrol replikasi virus dan pemeliharaan genom. E2 merupakan regulator transkripsi dan juga terlibat dalam replikasi DNA. E3 belum teridentifikasi, sedangkan E4 penting pada proses maturasi dan replikasi virus. E4 dapat mengganggu jaringan keratin sitoplasma, mengakibatkan efek halo pada sitoplasma yang disebut koilositosis.⁴⁵ E5 yang memiliki daya transformasi lemah dan berperan dalam transformasi seluler melalui interaksinya dengan reseptor faktor pertumbuhan membran sel yang berperan pada sitoskeleton sel. Gen E6 dan E7 terdapat pada ujung URR menyandi onkoprotein E6 dan E7⁷⁸ yang menyebabkan transformasi dan perubahan onkogen. Peran E6 dan E7 sangat penting dalam proses transformasi gen yang mampu mendorong proliferasi sel dan menetap dalam jangka waktu lama.^{89,100} Hal ini dibuktikan dengan penemuan E6 dan E7 HPV tipe onkogenik risiko tinggi seperti HPV tipe 16 dan tipe 18 pada kultur jaringan sel yang telah mengalami transformasi in vitro pada kanker serviks. Kedua onkoprotein tersebut dapat melumpuhkan fungsi protein supresor tumor protein 53 (p53)^{25,38,46} dan protein retinoblastoma (pRB).^{23,34} Hal ini dapat mengakibatkan perubahan replikasi sel, gangguan diferensiasi, dan akumulasi abrasi kromosom yang selanjutnya berkembang ke dalam proses karsinogenesis. LR mengandung 2 ORFs yaitu L1 dan L2 yang menyandi selaput protein virus dan diaktifkan

pada stadium terakhir siklus virus pada sel yang telah berdiferensiasi.

Fungsi protein pada ORF dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Fungsi protein *open reading frame*⁵

ORF	Function
L1	<i>L1 protein, major capsid protein</i>
L2	<i>L2 protein, minor capsid protein</i>
E1	<i>Initiation of viral DNA replication, helicase, ATPase</i>
E2	<i>Transcriptional regulatory protein, auxiliary role in viral DNA replication, complexes E1</i>
E4	<i>Late protein: disrupts cytokeratins</i>
E5	<i>Membrane transforming protein: interacts with growth factor receptors (BPV-1)</i>
E6	<i>Transforming protein of HPVs: targets degradation of p53: activates telomerase</i>
E7	<i>Transforming protein of HPVs: binds to the retinoblastoma protein in other "pocket proteins"</i>

Transkripsi L1 dan L2 terjadi kemudian pada siklus hidup virus, saat di mana infeksi sudah memasuki fase aktif. Transkripsi LR tampak pada diferensiasi sel intermedit epitel skuamosa, terutama pada CIN 1, sedikit pada CIN 2 - 3 dan kanker serviks. L1 dipakai untuk menentukan infeksi HPV dan menyandi antigen HPV yang merupakan target deteksi antibodi pada teknik imunohistokimia.^{56,77}

Secara epidemiologis, deteksi infeksi HPV pada kanker serviks dengan teknik PCR telah dilakukan secara luas. Dilaporkan bahwa sekitar 92,9% dari 1000 biopsi kanker serviks ditemukan HPV tipe 16, 18, 31, dan 45 di mana HPV tipe 16 sebanyak 51,5% dari seluruh HPV tipe onkogenik.^{75,76} Gambaran variasi geografis menunjukkan bahwa HPV tipe 16 lebih banyak ditemukan di negara Eropa, Amerika Serikat, dan Afrika. Sedangkan, HPV tipe 18 lebih banyak ditemukan di negara-negara Asia Tenggara yaitu sekitar 50% dari tipe virus yang teridentifikasi. Sedangkan HPV tipe 39 dan 59 ditemukan hanya di Amerika Latin dan HPV tipe 45 hanya di Afrika Barat.⁷⁸ Sekitar 90% dari kanker serviks invasif terinfeksi HPV di mana 50,0% adalah HPV tipe 16; 12,0% adalah HPV tipe 18; 8,0% adalah HPV tipe 45 dan 5,0% adalah HPV tipe 31. Pada lesi prekanker L-SIL ditemukan 13,0% HPV tipe 16 dan 13,0% HPV tipe 18. Sedangkan pada H-SIL didapatkan 41,0% HPV tipe 16 dan 14,0% HPV tipe 18. Distribusi tipe HPV diberbagai negara dilaporkan berbeda seperti infeksi HPV tipe 16 pada kanker serviks di Brasilia sebesar 53,8%, di Spanyol sebesar 45,8%, dan di Kolombia sebesar 50,6% dan 14 - 20% HPV positif pada sitologi normal.^{47,48,49} Di Rumah Sakit Sanglah Denpasar, proporsi infeksi HPV tipe 16 sebanyak 57,8% dan

HPV tipe 16 dan 18 pada kanker serviks invasif adalah 76,5%.^{56,57}

Sampai dengan tahun 2004, lebih dari 80 tipe HPV telah berhasil diisolasi. Wright (1999) mengelompokkan HPV berdasarkan kemampuan onkogeniknya yaitu:

- Tipe onkogenik risiko rendah yaitu HPV tipe 6, 11, 42, 43, dan 44 yang biasanya sebagai penyebab kondiloma akuminata atau CIN 1. Jarang berhubungan dengan CIN 2 - 3 dan hampir tidak pernah berhubungan dengan kanker serviks invasif.
- Tipe onkogenik risiko sedang yaitu HPV tipe 31, 33, 35, 51, dan 52 yang sering berhubungan dengan semua tingkat CIN. Tetapi sangat jarang berhubungan dengan kanker serviks invasif.
- Tipe onkogenik risiko tinggi yang meliputi HPV tipe 16, 18, 45, dan 56 yang ditemukan pada kanker serviks invasif.

Studi sepuluh tahun terakhir menyatakan bahwa infeksi HPV tipe 16, 18, 31, dan 45 adalah sebagai risiko mayor.^{56,57} Di antara 80 tipe HPV, 30 adalah tipe anogenital. HPV tipe 6, 11, 16, 18, dan 35 yang menginfeksi organ genitalia. Dan hanya HPV tipe 16 dan 18 dilaporkan sebagai HPV kelompok risiko tinggi yang berhubungan dengan CIN 2 - 3. HPV tipe onkogenik masuk melalui mikro lesi dan menginfeksi sel basal serviks di mana periode laten ini memerlukan waktu sekitar 10 tahun untuk menjadi kanker serviks invasif.^{75,76} Sedangkan HPV tipe lain menyebabkan CIN 1 yang sebagian besar mengalami regresi dalam waktu 2 - 3 tahun.

Hadirin yang terhormat,

Nampaknya, peran HPV tipe 16 dan tipe 18 khususnya dan HPV kelompok onkogenik pada umumnya sebagai faktor risiko kanker serviks tidak diragukan lagi. Hal ini didukung oleh Gravitt *et al* (1998), Santos *et al* (2001) dan Bosch *et al* (2002) yang pada penelitian epidemiologi berdasar molekuler, telah memberi bukti peran sebab-akibat antara infeksi HPV dengan kanker serviks. Dan memenuhi Bradford Hill *criteria of causality*.³⁴ Artinya, kanker serviks tidak akan berkembang tanpa keberadaan infeksi HPV. Pernyataan ini didasarkan atas:

1. Kekuatan. Hubungan HPV dengan kanker serviks pada manusia adalah kuat yaitu ditemukannya HPV tipe 16 pada 50% kanker serviks. Risiko terjadinya kanker serviks tidak berbeda apabila diinfeksi oleh satu atau lebih tipe HPV.

2. Konsistensi. Merupakan hubungan yang menetap pada penelitian multisenter secara terus menerus dan belum ada publikasi yang menyatakan hal yang berbeda/membantah hipotesis ini.
3. Spesifisitas. Pola hubungan HPV dengan histologiknya menyatakan hal yang spesifik secara random.
4. Hubungan waktu. Infeksi HPV mendahului terjadinya prekanker yang akan berkembang menjadi kanker serviks dalam beberapa tahun kemudian. Pola perjalanan alamiah infeksi HPV adalah melalui transmisi seksual di mana terdapat hubungan antara kanker serviks dengan penyebab penyakit hubungan seksual pada populasi.
5. Derajat biologis. Risiko kanker serviks yang dikaitkan dengan HPV membutuhkan *viral load* yang persisten dan berlangsung lama. Teknologi *viral load* ini masih dalam pengembangan serta masih diperlukan validasi untuk pengukurannya.
6. Plausibilitas. Hubungan antara DNA HPV dengan kanker serviks masuk akal dan menetap sesuai dengan pengetahuan sebelumnya. Hal ini telah dibuktikan secara *in vitro* pada binatang coba dan juga observasi pada manusia. Kriteria penyebab sedang diajukan dan dibuktikan dengan pemeriksaan biomolekuler untuk protokol studi epidemiologis.
7. Mekanisme biologis karsinogenesis HPV. Penemuan siklus hidup alami HPV sebagai penyebab kanker serviks jelas diketahui melalui teknik molekuler. Peran karsinogen HPV yaitu melalui intervensi virus ke dalam mekanisme pengaturan, pertumbuhan sel, perbaikan DNA, dan tahapan imunologis.
8. Bukti eksperimen. HPV spesifik menimbulkan papiloma atau kanker serviks pada individu yang suseptibel.
9. Analogi. HPV dan kanker serviks adalah model analogus pada banyak contoh lain seperti kanker hati, kanker nasofaring, dan lainnya yang disebabkan oleh virus.

Hadirin yang terhormat,

Berdasarkan atas faktor risiko mayor kanker serviks adalah infeksi HPV dan telah mendapatkan kesepakatan luas^{67,68,69} maka peran vaksinasi merupakan harapan baru ke masa depan seperti halnya pencegahan kanker hepar. Sampai saat ini telah dilakukan beberapa studi antara lain:

Vaksinasi terhadap infeksi HPV

Beberapa jenis vaksin telah dikembangkan untuk

mencegah infeksi HPV. L1 adalah protein kapsid virus mayor dan L2 adalah kapsid virus minor di mana keduanya bersifat imunogenik. Reaksi ini akan menghasilkan imunitas humoral yang dipakai dasar pembuatan vaksin prevensi. Sedangkan vaksin terapi dikembangkan dari sifat E6 dan E7 di mana E6 menginaktivasi p53 dan E7 menginaktivasi pRB yang menghasilkan imunitas seluler. Pada awalnya, vaksin ditujukan kepada molekul yang diekspresikan oleh tumor itu sendiri. Selanjutnya, dipakai peptida atau DNA sebagai antigennya. Vaksin itu sendiri dibedakan atas vaksin prevensi dan vaksin terapi.

Vaksin prevensi

Untuk pencegahan, vaksin HPV dikembangkan dari protein L1 dan L2, bukan dari protein E karena E6 dan E7 HPV bersifat onkoprotein. Sampai dengan saat ini, banyak dikembangkan *vaccine virus-like particles* (VLPs) protein L1 melalui teknologi rekombinan. Hambatannya adalah sifat HPV yang tidak menyebabkan viremia⁷⁸ seperti halnya virus hepatitis akan tetapi hanya menginfeksi sel epitel serviks saja.^{79,80} Pada beberapa penelitian juga didapatkan bahwa vaksin L1 menyebabkan munculnya antibodi spesifik yang menggembirakan akan tetapi proteksi silangnya minimal.^{78,79} Sementara dalam siklus hidup HPV, terbentuknya L1 pada epitel lapisan terluar yang segera akan mengalami eksfoliasi. Oleh karena itulah vaksin ini mungkin tidak efektif untuk jangka panjang.^{78,81}

Vaksin protein L2 juga kurang bermanfaat, walaupun didapatkan bahwa jenis vaksin tersebut dapat menghasilkan antibodi spesifik yang cukup⁵⁴ dan juga reaksi antibodi silang yang memadai. Akan tetapi jumlah antibodi yang dihasilkan relatif rendah sehingga juga kurang efektif.^{55,56}

Selain itu, dikembangkan pula vaksin L1-VLPs bivalen yang dinyatakan dapat mencegah infeksi HPV dan menurunkan persistensi infeksi HPV tipe 16 dan tipe 18.⁵⁷ Seperti halnya kombinasi L1-E7, vaksin ini direspon oleh sel T terhadap antigen L1 dan E7 dengan harapan bahwa targetnya adalah sel epitel basal serviks dan juga reinfeksi HPV.^{57,58} Dengan demikian diharapkan vaksin ini dapat mencegah *viral load* yang tinggi, infeksi persisten, dan ekspresi onkoprotein yang tinggi dalam jangka waktu lama.

Vaksin prevensi ini dapat mengatasi kekurangan pada skrining di mana pada skrining:

- ✓ Tidak mencegah infeksi HPV yang dapat menyebabkan perubahan ke arah kanker serviks.
- ✓ Pada beberapa negara merupakan hal yang mahal.

- ✓ Keterbatasan sensitivitas dan spesifisitas di mana 30% adalah negatif palsu.
- ✓ Ketidaknyamanan, kekawatiran, dan komplikasi pada prosedur skrining, hasil *Pap smear* positif, serta tindak lanjut dan terapi.
- ✓ *Pap smear* tidak dapat menjawab tuntas pada adenocarcinoma.
- ✓ Kebutuhan peralatan yang kompleks dan kepautuhan.

Selain hal di atas, infeksi HPV merupakan:

- ✓ Transmisinya mudah, mungkin dapat melalui kontak kulit. Pada hubungan seksual tidak harus terjadi penetrasi penis untuk dapat terjadinya infeksi.
- ✓ Hampir 50% perempuan dengan seksual aktif berisiko terinfeksi HPV tipe onkogenik, terutama pada awal-awal terjadinya kontak seksual.
- ✓ Prevalensi infeksi HPV terutama pada umur 25 tahun dan pemakaian kondom tidak sepenuhnya efektif menurunkan risiko terinfeksi HPV.

Dengan demikian, vaksin prevensi memberikan harapan baru yang sangat menjanjikan dalam upaya mengendalikan kanker serviks.

Vaksin terapi

Beberapa jenis vaksin terapi telah dicobakan dan dikembangkan antara lain:

Vaksin peptid

Vaksin ini diperoleh dari klon HPV kemudian diekspresikan invitro. Selanjutnya, diinjeksikan bersama dengan mikrobakteria atau gel alum untuk menimbulkan radang.^{56,57,58} Sel dendritik APC akan mengambil peptid tersebut⁵⁵ dan kemudian mengekspresikan MHC klas I dan II untuk dapat dikenali oleh sel T CD4⁺ dan atau CD8⁺.^{88,89} Vaksin ini juga diimunomodulasi dengan L1 atau L2 HPV untuk mendapatkan efek tambahan.⁶⁷

Vaksin DNA

Vaksin ini mengandung sekuen DNA kanker serviks yang diberikan intramuskulus. Keuntungannya adalah bahwa vaksin tersebut aman dan sederhana⁷⁷ serta efektivitasnya memadai terutama peningkatan jumlah sel T sitotoksik.⁷⁸ Selain itu, terdapat stimulasi imunologis intrinsik yang dapat meningkatkan efek in vivo.⁸⁹

Vaksin berbasis sel Dendritik

Sel dendritik kasus kanker serviks diinkubasi dengan sel tumor yang menghasilkan antigen peptid spesifik. Kemudian dilakukan stimulasi imun sehingga sel dendritik tersebut mengekspresikan MHC. Selanjutnya,

diinjeksikan kembali ke pasien untuk menstimulasi sistem imun spesifik.^{67,89}

Bakteri atau virus

Vaksin ini telah diisi dengan klon antigen tumor yang disuntikkan intramuskuler. Bakteri tersebut sebagai vektor telah direkayasa agar tidak dapat menimbulkan reaksi patologik.^{87,89} Keuntungan memakai virus sebagai vektor adalah terjadi stimulasi di beberapa lengan sistem imun, dapat membawa sisipan, dan sebagai ajuvan. Sedangkan kerugiannya adalah berbahaya pada perempuan dengan status imun rendah. Dan juga kurang efektif pada perempuan yang sebelumnya telah memiliki imunitas serupa.^{78,90}

Berdasarkan karsinogenesis molekuler, mungkin vaksin terapi untuk kanker serviks terinfeksi HPV ini sangat sulit dapat dikembangkan.

Hadirin yang terhormat,

Ke masa depan, atas pertimbangan *cost and effectiveness* maka vaksin HPV dibuat berdasarkan distribusi geografis dan subtipe virulensi HPV. Vaksin merupakan harapan baru dalam usaha pengendalian kanker serviks. Vaksinasi ini diberikan sebelum terinfeksi HPV di mana mereka belum melakukan hubungan seksual. Variasi umur tersebut berbeda pada setiap daerah, mungkin umur 10 - 15 tahun merupakan pilihan utama. Atau lebih konkretnya adalah vaksinasi pada remaja putri sekolah menengah pertama.

Hadirin yang terhormat,

Infeksi HPV merupakan salah satu penyebab PHS.^{23,75} Sementara makanan dan seks merupakan kebutuhan dasar manusia⁹⁰ sehingga dapatlah dikatakan bahwa kanker serviks adalah penyakit akibat kebutuhan. Di sisi lain, apabila infeksi HPV ini ditularkan oleh pekerja seks komersial (PSK) maka dapat diasumsikan bahwa kanker serviks merupakan penyakit akibat kerja.⁹³ Dengan demikian pencegahan primer dengan melakukan kontrol aktivitas usia 17 tahun dan berganti pasangan seksual, merokok, dan paritas di mana satu dengan yang lainnya saling terkait adalah sesuatu yang sangat sulit dikerjakan walaupun sedemikian mudah diungkapkan.

Kendatipun demikian, masih terdapat pencegahan sekunder yang sangat menjanjikan apabila dilaksanakan dengan kesadaran, konsistensi, dan penuh semangat.

Pencegahan Sekunder

Pencegahan sekunder ditujukan untuk mencegah ter-

jadinya perubahan displasia menjadi kanker serviks oleh infeksi HPV. Selain itu, juga bertujuan untuk memperlambat atau menghentikan penyakit pada stadium awal. Pencegahan sekunder melalui diagnosis dini displasia itu sendiri dengan berbagai cara baik klinis maupun laboratorium. Selanjutnya dilakukan terapi displasia atau lesi prekanker seperti di atas. Diagnosis prekanker dapat dilakukan dengan berbagai cara baik klinis maupun laboratorium. Adapun diagnosis klinis prekanker adalah sebagai berikut:

Inspeksi visual asam asetat

Metode inspeksi visual asam asetat (IVA) ini pertama kali ditemukan secara tidak sengaja oleh Hinselmann pada saat menggunakan asam asetat untuk membersihkan lendir serviks sebagai agen mukolisis sesaat sebelum melakukan pemeriksaan kolposkopi.⁴⁵ Didapatkan adanya perubahan warna dari sel-sel displastik setelah diberikan larutan asam asetat. Kemudian penemuan ini dikembangkan oleh Navratil dan Burghardt di Austria.^{45,76}

Asam asetat adalah asam lemak jenuh dengan rumus kimia CH_3COOH dan merupakan komponen khas dalam pembuatan larutan cuka. Zat ini dapat diperoleh melalui fermentasi bakteri secara oksidatif etil alkohol dan asetilaldehid. Sifat fisika zat ini berupa cairan jernih, tidak berwarna, bau khas menusuk dengan rasa asam yang tajam. Zat ini dapat larut atau bercampur dengan air, etanol, dan gliserol. Sifat kimiawi lainnya adalah bahwa zat ini dapat memperlemah ikatan kovalen struktur sekunder, tersier dan kuaterner protein sehingga semua struktur protein tersebut berbentuk struktur primer. Akibatnya akan terjadi koagulasi protein tersebut. Sifat inilah yang dipakai mendiagnosis adanya lesi serviks terkait dengan displasia. Salah satu bentuk larutan asam asetat adalah asam cuka glasial berupa cairan bening, tidak berwarna dan mengandung asam asetat murni 5,7 - 6,3 g per 100 ml air. Larutan asam asetat ini akan menyebabkan perubahan warna sel menjadi putih atau putih abu-abu apabila sel-sel mengalami proses baik metaplasia atipik, displasia ataupun neoplasia. Hal ini dapat dijelaskan sebagai berikut:^{78,79}

- Densitas inti berupa sitoplasma pada sel atipik baik displastik maupun neoplastik relatif meningkat sejalan dengan peningkatan rasio inti: sitoplasma.
- Asam asetat akan menimbulkan perubahan osmotik jaringan serviks di mana ruang ekstraseluler menjadi hipertonic. Terjadi proses difusi osmotik yaitu air akan keluar dari dalam sel sehingga membrana seluler di sekitar inti akan ko-

laps. Sebagai akibatnya adalah konsentrasi DNA inti akan relatif meningkat yang mengakibatkan densitas inti akan meningkat. Keadaan ini menyebabkan terhambatnya transmisi cahaya sehingga permukaan epitel berwarna putih.

- Sel epitel atipik, displastik, dan anaplastik memiliki jumlah kromatin protein yang lebih banyak dibandingkan dengan sel epitel normal akibat adanya proses hiperkromasia. Asam asetat menyebabkan koagulasi kromatin dan protein lainnya pada inti dan sitoplasma yang juga mengakibatkan sel epitel tampak *opaque* dan putih.

Metode IVA menggunakan cairan asam asetat 3 - 5% yang dioleskan pada permukaan serviks. Pada lesi prekanker, 20 detik setelah olesan akan tampak bercak berwarna putih yang disebut *aceto white epithelium* (WE) di mana apabila terjadi WE maka dikatakan test IVA positif. Sebaliknya, apabila tidak terjadi perubahan warna maka dikatakan test IVA negatif. WE perlu dibedakan dengan leukoplakia yaitu bercak putih yang tampak sebelum aplikasi asam asetat. Leukoplakia terjadi akibat gangguan sintesis keratin yang tidak harus selalu dihubungkan dengan kelainan prekanker. Dari berbagai penelitian diperoleh sensitivitas IVA adalah 78,0 - 85,0%, spesifisitasnya adalah 65,0 - 87,0%, nilai prediksi positif sebesar 97,5% dan nilai prediksi negatif sebesar 40,0%.^{23,35} Metode IVA ini dapat diamati dengan mata telanjang ataupun dengan bantuan alat gineskopi. Keunggulan memakai bantuan gineskopi dibanding dengan mata telanjang adalah lebih sensitif di mana alat ini mampu mendeteksi WE yang kecil. Tetapi alat ini amat langka keberadaannya di Indonesia dan harganya relatif mahal sehingga kurang tepat untuk diterapkan sebagai metode skrining masal di Indonesia. Konsentrasi asam asetat yang dianjurkan adalah 3 - 5% dengan pertimbangan pada konsentrasi tersebut akan membuat lesi berwarna lebih putih, timbul dalam waktu yang lebih singkat yaitu 20 - 30 detik dan bertahan lebih lama bila dibandingkan dengan konsentrasi yang lebih rendah. Sebaliknya, pada konsentrasi yang lebih tinggi akan menimbulkan iritasi dan perasaan nyeri.^{56,57}

Pemilihan IVA sebagai metode skrining kanker serviks dengan pertimbangan bahwa teknik ini mudah, praktis, dan mampu laksana sehubungan dengan:

- Dapat dilaksanakan oleh bidan dan dokter umum di setiap tempat pemeriksaan kesehatan ibu, bukan harus dokter ahli ginekologi.
- Alat-alat dan bahan yang dibutuhkan sederhana.
- Biaya yang diperlukan murah.

- Interpretasi hasil cepat dan mudah.
- Tidak traumatis.

Dari uraian di atas dapat dipahami bahwa metode IVA dapat digunakan sebagai metode skrining alternatif kanker serviks di negara berkembang seperti Indonesia, bahkan mungkin merupakan pilihan pertama sebagai skrining.

Gineskopi

Pemeriksaan gineskopi adalah pemeriksaan serviks dengan gineskop yaitu sebuah alat optik pembesaran 5 kali. Keuntungan pemeriksaan gineskopi adalah cepat, interpretasinya mudah, praktis, dan relatif murah. Penelitian gineskopi oleh Ottaviano dan La Torre (1992) pada 2400 pasien mendapatkan angka sensitivitas sebesar 98,5% untuk mendiagnosis zona transformasi atipikal yang merupakan tahap awal proses displasia. Penelitian Linda van Lee *et al* (1993) dengan gineskopi dan test asam asetat 5,0% mendapatkan sebanyak 15% kasus displasia yang tidak ditemukan dengan *Pap smear*.⁸² Bukti ini menunjukkan bahwa gineskopi cocok untuk dipergunakan di negara sedang berkembang seperti di Indonesia, karena memiliki kelebihan yaitu akurat, cepat, mudah dan murah dapat dilaksanakan oleh tenaga kesehatan bukan dokter ginekologi, dapat dilakukan oleh hanya bidan di setiap tempat pemeriksaan Balai Kesehatan Ibu dan Anak.

Kolposkopi

Kolposkopi adalah pemeriksaan serviks dengan menggunakan alat kolposkop yaitu alat yang dapat disamakan dengan mikroskop bertenaga rendah pembesaran antara 6 - 40 kali dan terdapat sumber cahaya di dalamnya. Alat ini pertama kali diperkenalkan pada tahun 1925 di Jerman oleh Hans Hinselmann untuk memperbesar gambaran permukaan porsio sehingga pembuluh darah jelas terlihat.⁸⁹ Dinyatakan bahwa dengan memperhatikan pembuluh darah pada porsio, diagnosis kanker serviks dapat ditegakkan lebih cepat. Alat ini juga dilengkapi dengan filter hijau untuk memberikan kontras yang baik pada pembuluh darah dan jaringan.

Untuk membuat suatu diagnosis kolposkopi ada 5 hal yang perlu diperhatikan yaitu:

1. Pola pembuluh darah.
2. Jarak antar kapiler.
3. Pola permukaan epitel.
4. Kontras jaringan.
5. Batas kelainan/lesi.

Pemeriksaan kolposkopi dilakukan untuk konfir-

masi apabila hasil *Pap smear* abnormal dan juga sebagai penuntun biopsi pada lesi serviks yang dicurigai. Dengan bantuan kolposkopi, sensitivitas *Pap smear* dapat ditingkatkan hingga 98%.^{91,92} Sementara itu, pemeriksaan histopatologi biopsi serviks merupakan baku emas diagnosis kanker serviks. Jadi kolposkopi merupakan alat penapis kedua setelah pemeriksaan IVA, *Pap smear*, dan juga gineskopi.

Hadirin yang saya hormati,

Berikut saya sampaikan beberapa metode diagnosis laboratorium seperti:

Hybrid capture

Hasil studi kohort menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara infeksi HPV dengan kejadian lesi prekanker dan kanker serviks. Hubungan tersebut oleh beberapa pakar disepakati sebagai hubungan sebab akibat. Hal ini berarti faktor penyebab utama kanker serviks adalah infeksi HPV.^{85,89}

Berkaitan dengan hal tersebut di atas maka dikembangkanlah metode diagnosis untuk mendeteksi DNA HPV pada sediaan lendir serviks yaitu *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR). Metode diagnosis tersebut kemudian disempurnakan menjadi hybrid capture di mana dipakai 2 prob RNA yang dipakai secara baik bersama-sama maupun tersendiri. Prob A untuk mendeteksi HPV onkogenik risiko rendah dan prob B untuk HPV onkogenik risiko tinggi seperti tipe 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 58, dan 68.⁸⁸ Prinsip diagnosis pada metode ini adalah bahwa pada siklus hidup alami infeksi HPV di tingkat seluler yaitu aplikasi, penetrasi, endositosis, transkripsi, translasi, replikasi, perakitan, dan maturasi virus di mana terbentuknya virion pada lapisan superfisilis epitel serviks.^{90,91} Sel ini segera akan mengalami eksfoliasi sehingga virion HPV berada di dalam lendir serviks. Lendir serviks inilah sebagai bahan test *hybrid capture*. Sediaan *Pap smear* juga dapat dipakai sebagai spesimen pemeriksaan ini.⁹²

Pap smear

Pada tahun 1924, George N Papanicolaou mempelajari perubahan hormon dengan memeriksa eksfoliasi sel vagina. Secara tidak sengaja teramatinya sel-sel abnormal pada sediaan dari pasien dengan kanker serviks. Penemuan ini merupakan awal dari digunakannya *Pap smear* untuk skrining kanker serviks. Tetapi penggunaan *Pap smear* untuk skrining secara masal baru dimulai pada tahun 1949 di British Columbia dan kemudian secara luas digu-

nakan di Amerika Serikat pada tahun 1950. Pengambilan *Pap smear* terus mengalami penyempurnaan yaitu dari spatula Ayre atau *cyto brush* sampai dengan cara terakhir.^{24,67}

Sementara itu dalam perkembangannya, terminologi dan sistem pelaporan sitologi beraneka ragam. Sampai saat ini telah mengalami perubahan sebanyak 4 kali yang bertujuan untuk penyempurnaan yaitu klasifikasi Papanicolaou, Reagen (*British Society for Clinical Cytology* = BSCC), Richart, dan Bethesda. Sistem Bethesda yang disusun tahun 1988 oleh National Cancer Institute (NCI) ini dianggap dapat mengatasi masalah pada sistem sebelumnya. Sistem Bethesda⁸⁷ mempunyai 3 unsur yaitu pernyataan mengenai adekuasi sediaan, ketogori umum, dan diagnosis deskriptif. Keuntungan sistem ini adalah dapat mencakup beberapa hal yaitu:

- Terjadi komunikasi efektif antara ahli sitologi dan dokter perujuk/klinikus.
- Mempermudah korelasi sitologi dan histologi.
- Mempermudah penelitian epidemiologi, biologi, dan patologi.
- Merupakan data yang dapat dipercaya untuk analisis statistik nasional dan internasional.

Pap smear merupakan alat penapis yang efektif untuk deteksi dini kanker serviks dan displasia di negara maju dan juga telah terbukti dapat menurunkan mortalitas kanker serviks. Beberapa penelitian di negara maju melaporkan sensitivitas *Pap smear* bervariasi antara 77 - 84%, negatif palsu antara 4 - 5%. Sebaliknya di Indonesia, studi metanalisis mendapatkan bahwa pada *Pap smear* sensitivitas 40 - 85%, spesifisitas 50 - 75%, negatif palsu 5 - 45%, dan positif palsu 10 - 35%.^{55,56} Hal ini terkait dengan sumber daya dan prosedur pemeriksaan di mana diperlukan sumber daya terlatih, waktu yang lama, dan biaya pemeriksaan yang relatif tinggi. Tambahan pula, cakupan yang masih sangat rendah di Indonesia mendorong untuk menemukan cara yang lebih sederhana, lebih murah, dan dapat diterima serta memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang memadai. Pemikiran perlunya metode skrining alternatif dilandasi oleh fakta:

- Sensitivitas dan spesifisitas *Pap smear* di Indonesia yang sangat bervariasi.⁵⁵
- Keterbatasan tenaga terlatih. Data dari sekretariat Ikatan Ahli Patologi Indonesia menyatakan bahwa jumlah Spesialis Patologi Anatomi sekitar 220 orang pada tahun 2004 yang terbesar hanya di 13 propinsi di Indonesia dan tidak merata.⁵⁶
- Bidan adalah tenaga kesehatan yang dekat dengan masalah kesehatan perempuan yang potensinya perlu dioptimalkan khususnya untuk

program skrining kanker serviks.

Berdasarkan fakta di atas dapatlah dibayangkan bahwa apabila kita mengandalkan metode *Pap smear* untuk mengatasi kanker serviks maka hal tersebut menjadi jauh dari harapan. Berdasarkan hal tersebut maka untuk di Indonesia haruslah dilakukan perubahan terutama melalui pendidikan untuk meningkatkan kepedulian tentang kanker serviks. Selanjutnya, yang penting adalah terapi lesi prekanker itu sendiri, bukan setelah menjadi kanker.

Cara Pencegahan yang Lain

Cara lain dalam upaya pencegahan kanker serviks adalah dengan pemberian mikronutrien seperti asam folat, kuprum, asam retinoik, β -karoten, inhibitor poliamin, indol-karbinol, siklo-oksigenase^{67, 68,69} dan lainnya baik melalui makanan maupun substansi farmasis. Hal ini didasarkan atas hasil beberapa penelitian yang menyatakan bahwa defisiensi beberapa jenis mikronutrien dan vitamin tersebut di atas dapat mempengaruhi kecepatan perubahan lesi prekanker menjadi kanker serviks.^{70,71} Walaupun hal ini belum dapat disepakati secara luas akan tetapi beberapa studi terkait sementara sedang dan terus berlangsung.

Hadirin yang terhormat,

Ke masa depan, tes IVA diprediksi dapat sebagai alat diagnosis yang terpilih terkait dengan sensitivitas, spesifisitas, sederhana, murah, dan tidak traumatis serta dapat diterima. Sementara itu, *Pap smear* menjadi metode skrining alternatif dan histopatologik sebagai konfirmasinya.

Sebagai bagian akhir dari orasi ini saya kemukakan metode yang efektif dan efisien dalam upaya pencegahan kanker serviks. Tanpa harus banyak menghabiskan perhatian terhadap baik faktor penyebab maupun mekanisme karsinogenesisnya. Prinsip metode tersebut adalah diagnosis dan terapi prekanker dalam bentuk program *see and treat*. Metode ini sangat mungkin cocok dikembangkan di negara-negara sedang berkembang, termasuk Indonesia.

See and Treat Programme

See and Treat atau juga dikenal dengan *Test and Treat* adalah cara/strategi untuk mencegah terjadinya kanker serviks dengan cara diagnosis lesi prekanker dan langsung melakukan terapi setempat. Strategi inilah yang disebut penanganan lesi prekanker atau pencegahan sekunder.

Pada program *see and treat*, untuk mengetahui lesi prekanker dilakukan test IVA dan *Pap smear* yang langsung dikerjakan setempat. Kedua test tersebut dikerjakan masih dalam tahap penelitian untuk membuktikan akurasi test IVA. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan sensitivitas dan spesifisitas IVA dan *Pap smear*. Berdasarkan kedua test tersebut maka apabila salah satu saja positif, langsung dilakukan krioterapi. Sebelum dilakukan krioterapi, dapat juga dilakukan biopsi serviks untuk bahan pemeriksaan histopatologi dalam kerangka konfirmasi. Metode ini adalah terpilih karena mendekati pelayanan preventif, mendiagnosis lesi prekanker dan yang lebih penting adalah terapi lesi prekanker tersebut.

Strategi ini dapat dilaksanakan di pelayanan kesehatan primer seperti Puskesmas dan Puskesmas Pambantu. Program *See and Treat* yang merupakan kerjasama antara Leiden University of Medical Centre (LUMC) Belanda dengan beberapa universitas di Indonesia yaitu Universitas Indoneisa, Universitas Pajajaran, dan Universitas Udayana ini sedang berlangsung di beberapa daerah Indonesia, termasuk di Bali. Sementara itu, *See and Treat Programme* di Bali berdasarkan semipopulasi ditemukan bahwa prevalensi displasia/lesi prekanker sekitar 0,5% sedangkan prevalensi kanker serviks sekitar 70/100,000 perempuan usia 15 - 50 tahun.^{99,100} Hal ini menunjukkan bahwa khusus untuk di Bali mungkin virulensi HPV sangat tinggi, atau sistem imun rendah, dan mutu gizi rendah. Data sementara menunjukkan bahwa respon imun CTLs tersebut adalah rendah.^{88,94} Kemungkinan ini perlu diteliti lebih lanjut untuk mendapatkan data yang akurat dalam kaitannya dengan upaya preventif.

Sementara beberapa penelitian di Bali mendapatkan bahwa infeksi HPV tipe 16 dan HPV tipe 18 merupakan dua tipe HPV onkogenik tersering yang berhubungan dengan terjadinya kanker serviks invasif. Selain itu, virulensi kedua tipe tersebut sangat tinggi; bahkan infeksi HPV onkogenik tipe lainnya tidak terkait dengan kanker serviks invasif.^{101,102} Dengan demikian, untuk di Bali mungkin hanya diperlukan vaksin rekombinan untuk kedua tipe HPV tersebut. Vaksin diberikan kepada remaja putri Sekolah Menengah Pertama yang untuk di Bali diperkirakan 220.000 orang pertahun.¹⁰¹ Apabila biaya tiga kali vaksin sebanyak Rp 300.000 - 500.000/orang maka biaya vaksinasi adalah Rp 27.000.000.000. Apabila penambahan penduduk Bali adalah 2% maka diperlukan Rp 27.000.000.000 pertahun.

Karenanya, semua potensi pembuatan vaksin HPV seharusnya difokuskan ke arah tersebut. Geo-

grafis, sistem sosio-ekonomi kemasyarakatan, dan kebudayaan merupakan kekuatan yang seharusnya dapat disinergikan. Kearifan lokal seperti masyarakat patriarkhat, adat istiadat yang sangat terkait dengan ritual keagamaan, magikokultural, kebersamaan/gotong royong, dan struktur sosio-ekonomispiritual masyarakat di Bali memberikan peluang yang harus dikelola dan dilestarikan dengan prinsip efektif dan efisien serta unik. Organisasi pengelola yang profesional dan religius mesti diciptakan dengan memegang teguh bharata atau swadharma. Sementara ancaman seperti masalah kependudukan, pendapatan, dan etos kerja dikelola dengan melibatkan para ahli terkait secara sungguh-sungguh dan berkesinambungan.

Hal yang lebih khusus yang dikerjakan adalah:

- *Female Cancer Project (FcP)* yang merupakan kerjasama bilateral antara LUMC (Belanda) dengan Universitas Indonesia, Udayana, dan Pajajaran (Indonesia). Kerjasama ini telah berlangsung sejak Juli 2004 sampai sekarang yang bertujuan untuk menemukan lesi prekanker; meliputi Gianyar, Bangli, dan Singaraja, dan mungkin juga Kabupaten lainnya di Bali. Karena hasil dan manajemennya dinilai sangat bermanfaat maka kerjasama ini ditingkatkan ke internasional yaitu *Asia Link Programme*.
- *Asia Link Programme* ini merupakan pengembangan dari FcP di mana tujuannya adalah:
 - *To contribute to more understanding and sustainable and structural international corporation between higher education institutions and university hospitals in Indonesia and Europe in the joint fight against virus induced cancers, cervical cancer in particular;*
 - *To contribute a further upgrading of the student curricula in the Department of Gynaecology, Pathology, Immunohaematology and epidemiology in the different state university of Indonesia;*
 - *To enhance surgical skills of Gynaeco-oncologist, gynaecologist and university hospital residents in Indonesia in the treatment of cervical cancer;*
 - *To contribute to the improvement of availability and quality of health care services in poor-resource areas in Indonesia;*
 - *To decrease the social and cultural barriers in the prevention and treatment of women with cervical cancer in Indonesia;*
 - *To contribute to the cultural, social and economic development of women from lower social classes in Indonesia.*

Di Indonesia, kurikulum program ini melibatkan pendidikan Onkolog, Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi, dan Dokter Umum. Untuk itu diberikan kesempatan beasiswa kepada dokter spesialis Obstetri dan Ginekologi dalam Program PhD sebanyak 3 orang dan pendidikan Onkolog sebanyak 45 orang. Selanjutnya, pendidikan tersebut diberikan kepada PPDS-I Obstetri dan Ginekologi serta pendidikan dokter umum. Program ini sedang berjalan dan Master Class dimulai bulan Januari 2006. Namun yang lebih penting adalah budipekerti, perilaku dan kerajinan yang merupakan prasyarat untuk dapat membangun Unud yang Unggul, Mandiri, dan Berbudaya.

Selain upaya di atas, telah dikembangkan pula terapi gen baik terhadap onkogen maupun gen tumor supresornya. Terapi yang ditujukan kepada onkogen, telah dikembangkan teknik *post transcription gene silencing* (PTGS) di mana setelah terjadi transkripsi gen tidak diikuti oleh sintesis protein.^{102,103} Dengan demikian tidak terbentuk gen patologik. Demikian pula halnya dengan gen tumor supresor di mana peran p53 dan pRB banyak dipelajari dalam upaya untuk menghentikan *multistep* karsinogenesis kanker serviks pada infeksi HPV.^{104,105}

Terapi gen dan terapi imun ini nampaknya akan membawa harapan baru dalam penanganan kanker serviks.

Hadirin yang saya hormati,

Pada kesempatan ini perlu disampaikan bahwa penanganan kanker serviks sangatlah mahal dengan keberhasilan yang rendah. Kemahalan tersebut yang terdiri atas biaya diagnostik dengan modalitas *Pap smear*, kolposkopi, sistoskopi, rektoskopi, biopsi dan histopatologik serta beberapa modalitas lainnya. Biaya peri-post operatif yang terdiri atas pemeriksaan darah, urin, rontgen, elektrokardiografi, *scanning*, *high care unit*, transfusi darah, dan persiapan keluarga. Untuk terapi seperti operatif, radiasi, kemoterapi, dan sarana penunjang seperti antibiotik, cairan infus, hemodialisis, dan kamar rawat inap. Rerata keseluruhan biaya untuk satu pasien kanker serviks stadium invasif adalah Rp 57.855.000 dengan terapi standard di kelas III¹⁰³ di mana untuk kanker serviks stadium IIB - IV harapan hidup 5 tahun mencapai 21% saja.^{45,107}

Untuk di Bali dengan penduduk 3,2 juta dengan pertumbuhan 2,1% orang di mana jumlah populasi perempuan 15 - 65 tahun adalah 800.000. Apabila insiden kanker serviks 0,12% atau 120/100.000 perempuan maka diperkirakan terjadi kanker serviks 900 kasus pertahun. Dari 900 kasus tersebut 800 adalah stadium invasif maka biaya yang diperlukan

untuk terapi adalah Rp 52.069.950.000. Dan untuk 100 kanker serviks in situ adalah Rp 839.000.000. Maka dalam satu tahun diperlukan biaya Rp 52.908.950.000. Sementara itu, untuk vaksinasi perempuan umur 10 - 15 tahun dengan asumsi 3 kali vaksinasi adalah Rp. 300.000 maka biaya vaksinasi total adalah Rp. 27.000.000.000. Dengan demikian biaya pencegahan dengan vaksinasi adalah 50% dari biaya terapi kanker serviks itu sendiri.

Cara pencegahan lain yang direkomendasi adalah deteksi lesi prekanker dengan IVA dan apabila positif dilakukan *cryo surgery*. Berbagai studi menunjukkan bahwa akurasi *Pap smear* tidak berbeda bermakna dengan IVA. Sedangkan IVA memiliki berbagai keuntungan seperti mudah, murah, praktis, tidak sakit, dan dapat diterima secara luas. Berdasarkan hasil penelitian pada *See and Treat* yang berbasis semi populasi di Bali maka insiden displasia adalah 1,2% atau diperkirakan 9.500 kasus per tahun. Dengan demikian maka diperlukan biaya *cryo surgery* sejumlah 9.500 x Rp 500.000 yaitu Rp 4.750.000.000 per tahun. Apabila upaya pencegahan dengan model *See and Treat* dengan memakai IVA dan *cryo surgery* maka akan lebih efisien dan efektif daripada vaksinasi (?) dan apalagi terapi kanker serviks.

RINGKASAN

Kanker serviks merupakan masalah kesehatan perempuan karena insidennya tertinggi dan bersifat fatal untuk tiga dasawarsa terakhir di Indonesia. Diperkirakan insiden kanker serviks adalah 120/100.000 perempuan dengan prognosis yang buruk.

Kanker serviks dapat dicegah melalui prevensi primer dan sekunder. Hal ini terkait dengan karsinogenesis kanker serviks itu sendiri di mana penyebabnya adalah infeksi HPV dan selalu diawali oleh lesi prekanker.

Prevensi primer berupa pengendalian faktor risiko. Infeksi HPV onkogenik risiko tinggi, terutama tipe 16 dan 18, sebagai faktor risiko major kanker serviks. Sementara faktor risiko minor antara lain hubungan seksual dini, seksual multipartner, status sosial ekonomi rendah, multiparitas, dan merokok. Karena infeksi HPV merupakan salah satu penyebab PHS dan beberapa faktor risiko minor terkait juga dengan aktivitas seksual maka kanker serviks mungkin merupakan penyakit akibat kerja dan akibat kebutuhan manusia itu sendiri. Dengan demikian, pencegahan kanker serviks melalui pengendalian faktor risiko nampaknya sulit dilaksanakan. Sementara itu, vaksin HPV merupakan suatu cara

pengecahan kanker serviks ke masa depan dengan memperhatikan virulensi dan subtipenya.

Prevensi sekunder berupa diagnosis dan terapi lesi prekanker yang dibedakan atas displasia ringan, sedang, dan berat yang juga bersifat reversibel. Sifat reversibel ini disebabkan oleh resultante kerja onkogen, gen supresor tumor, dan gen reparasi. Hal ini menjadikan mekanisme karsinogenesis kanker serviks mengikuti *multistep*. Sementara *multistage*-nya berturut-turut berupa *minimal celluler changes*, ASC-US/AGUS, L-SIL, H-SIL, dan *invasive cervical cancer*. Hanya sekitar 1,5 - 2% prekanker berkembang menjadi kanker serviks invasif. Dan waktu yang diperlukan dari *minimal celluler changes* sampai dengan *invasive cervical cancer* sekitar 12 tahun. Kelebihan pencegahan sekunder dengan diagnosis dan terapi lesi prekanker adalah tanpa harus memperhatikan faktor risiko dan karsinogenesis. Metode "*see and treat*" merupakan pilihan di mana *to see* dengan IVA dan juga *Pap smear*. Sementara untuk *treat* dipilih *cryo surgery* yang juga didukung dengan konisasi.

Sampai dengan saat ini, rekomendasi pencegahan kanker serviks di Bali adalah IVA dan *cryo surgery*.

Demikianlah orasi pengukuhan saya sebagai Guru Besar Tetap dalam Bidang Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan judul **Kanker Serviks: Penyakit Keganasan Fatal yang Dapat Dicegah**.

Terima kasih atas segala perhatiannya. Semoga bermanfaat.

Om Santhi, santhi, santhi, Om

RUJUKAN

- Barrasso R, Bergeron C. The transformation zone from normal to intraepithelial lesions: colposcopic and histologic features. In: Cancer and precancer of the cervix, eds Luesley DM, Lippincott Raven Publisher; 1998: 289-92
- Cox JT. Epidemiology of Cervical Intraepithelial Neoplasm: The Role of Human Papillomavirus. Bailliere's Clin Obstet Gynaecol 2000; 9: 1-37
- Aziz F. Masalah kanker serviks dan upaya penanganan. Pertemuan Forum Ilmiah Penelitian Kanker Serviks di Indonesia, Bandung 2001: 23-6
- Hatch KD, Hacker NF. Intraepithelial Disease of the Cervix, Vagina, and Vulva. In: Berek JS eds. Novak's Gynecology 8th ed. Williams & Wilkins USA 2002: 447-66
- WHO. Progress in Reproductive Health Research, 2000
- Suwiyoga IK. Profil Kanker Serviks di RS Sanglah Denpasar. Maj Obstet Ginekol Indones (supp) 2001: 12-3
- Suwiyoga IK. Prevalensi Infeksi Klamidia Trakomatis dan Human Papillomavirus Tipe 16 dan 18 pada Kanker Serviks. Maj Obstet Ginekol Indones 2004; 28(1): 51-5
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J *et al*. Global Cancer Statistic. Cancer J Clin 2005; 55: 74-105
- Santoso C. Masalah Kanker di Indonesia, Perspektif ke Masa Depan. Pertemuan Tim See and Treat Nasional. Jakarta, 2004
- Suwiyoga IK. Dampak Kemoterapi Terhadap Janin. Maj Peny Dalam FK Unud 2003; 4(2): 120-32
- Sjamsudin S. Inspeksi visual dengan aplikasi asam asetat, suatu metode alternatif skrining kanker serviks. Jakarta, 2000
- Bishop A, Sherris J, Tsu VD. Cervical Dysplasia Treatment in Developing Countries: a situation analysis. J Path 1995: 1-3
- Suwiyoga IK. Beberapa Masalah Pap Smear di Indonesia. Maj Kedokt Udayana 2004; 35(124): 79-83
- Sudirtayasa W. Harapan Hidup Penderita Adenokanker Serviks Uteri: Analisis Faktor Prognostik. Tesis, FK UGM. Yogyakarta, 1999
- Prajatmo H, Warsito B. Prognosis Kanker Serviks. Majalah Obstetri dan Ginekologi Indonesia Edisi supp 1996: 45-9
- Albert T, Shiu MD. Displasia of the servix. Lippincott Williams & Wilkins Co, Philadelphia; 2002: 1238-40
- Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, *et al*. Cervicography, Does it improve cervical cancer screening? Acta J Clin Cytol Cytopathol 1997(41): 295-300
- Singer A. Cervical Cancer Screening: state of the art. Clin Obstet Gynecol 1999: 39-50
- Barron BA, Richart RM. Screening protocols for cervical neoplastic disease. J Gynecol Oncol 1991; 12: 5156-60
- Burghardt E. Colposcopy cervical pathology, textbook and atlas 2nd ed. Thieme Medical Publisher New York 1991
- Suwiyoga IK. Inspeksi Asam Asetat Visual Sebagai Skrining Kanker pada Lesi Serviks: Studi Uji Diagnosis. Maj Kedokt Udayana 2004; 35(125): 186-91
- Cervical dysplasia, on: Clinical reference system, on <http://www.mdconsult.com>, 2002
- Soepardiman HM. Terminologi sitologi. Dalam: Sjamsudin S, Indarti J eds. Kolposkopi dan neoplasia intraepitel serviks Jakarta: Perkumpulan Patologi Serviks dan Kolposkopi Indonesia, 2000
- Cronje HS, Cooreman BF, Beyer E, *et al*. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. Int J Obstet Gynecol 2000; 72: 151-7
- Guidozzi F. Screening for cervical cancer. Obstet Gynecol Surv 1996; 51: 247-52
- Kobelin MH, Kandoz ET, Wronge GK, *et al*. Incidence and predictors of cervical dysplasia in patients with minimally abnormal papanicolaou smears. Obstet Gynecol Clin 1998: 92: 356-9
- Mulyadi K. Evaluasi sitologik Pap smear konvensional menurut sistem Bethesda di YKI wilayah Bali periode tahun 1996 - 1999. Bidang penelitian dan registrasi YKI wilayah Bali 2000
- Weppner DM. Cervical dysplasia on Ferri's Clinical Advisor. Instant Diagnosis and Treatment, Mosby Inc 2003: 245-8
- Mai M, Ronai Z. Environmental factor as regulators and effectors of multistep carcinogenesis. Carcinogenesis 1999; 20(4): 519-27

30. Alonzo M, Henderzon K, Puerto G, et al. Conservative management of options for patients with dysplasia involving endocervical margins of cervical cone biopsy specimens. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1695-700
31. Guidozi F. Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51: 247-52
32. Hartono P. Visual Inspection with Acetic Acid, pengamatan serviks secara langsung setelah diolesi asam asetat, sebagai alternatif penapisan dan deteksi dini kanker serviks. Surabaya; Lab/SMF Obstetri Ginekologi FK Unair/RSUD Dr. Soetomo, 2001
33. Hatch KD, Hacker NF. Intraepithelial Disease of the Cervix, Vagina, and Vulva. In: Berek JS ed. *Novak's gynecology* 8th ed. Williams & Wilkins USA 2002: 447-66
34. Indarti J. Kolposkopi serviks abnormal. Dalam: Sjamsudin S, Indarti J eds. *Kolposkopi dan neoplasia intraepitel serviks ed 1. Perkumpulan Patologi Serviks dan Kolposkopi Indonesia Jakarta, 2000*
35. Hickman ES, Davies RC, Vousden KH. Human papillomaviruses and cancer of the cervix. In: *Molecular Biology for Oncologist* 2nd ed. Yarnold JR, Stratton MR, McMillan TJ. Chapman & Hall 2000: 83-91
36. Suwiyoga IK. Peran Protein 53 dan Protein Retinoblastoma pada Karsinogenesis Kanker Serviks Terinfeksi Human Papilloma Virus Tipe 16 dan 18. Disertasi, Program Pascasarjana Universitas Udayana Denpasar 2005
37. Kobelin MH, Kandoz ET, Wronge GK, et al. Incidence and predictors of cervical dysplasia in patients with minimally abnormal papanicolaou smears. *Obstet Gynecol Clin* 1998; 92: 356-9
38. Irhansyah F, Indarti J, Sianturi M. Hubungan antara infeksi HPV dengan kejadian LIS serviks dan kanker. *Maj Obstet Ginekol Indones* 1998; 22(2): 92-6
39. Artha A. Ketepatan Pemeriksaan Sitodiagnostik Pap Test pada Penderita Neoplasia Intraepitel Serviks Dibandingkan Pemeriksaan Histopatologi Biopsi Serviks dengan Tuntunan Kolposkopi. Tesis. Lab Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya 1998
40. Barrasso R, Bergeron C. The transformation zone from normal to intraepithelial lesions: colposcopic and histologic features. In: *Cancer and precancer of the cervix* (eds). Luesley DM, Lippincott Raven Publisher 1998: 289-92
41. Bishop A, Sherris J, Tsu VD. Cervical dysplasia treatment in developing countries: a situation analysis. *J Path* 1995: 1-3
42. Arifuddin J. Kanker serviks dan permasalahan registrasi. *Maj Obstet Ginekol Indones* 2000 (ed sup): 20-5
43. Boronow RC. Death of the papanicolaou smear? A tale of three reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 173: 391-6
44. Artha A. Kualitas kriteria Pap smear. *POGI X Denpasar* 2000
45. Bosch FX, Munoz N. Epidemiology of cervical dysplasia and neoplasia. In: *Cancer and precancer of the cervix*, Eds. Luesley DM, Lippincott Raven Publisher 1998: 342-8
46. Bullangpoti S, Linasmita V, Tangtrakul S, et al. Cytobrush plus spatula versus spatula in diagnosis of cervical histopathology. A randomized prospective study. Thailand: Department of Obstetrics and Gynaecology Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 1995: 145-67
47. Hacker FN. Cervical Cancer. In: *Practical Gynecologic Oncology*, Third ed., Berek SJ, Hacker FN, (eds). Lippincott Williams & Wilkins 2000: 345-406
48. Barrasso R. Human papillomavirus infection in the male. In: *Cancer and precancer of the cervix*, Luesley MD, Barrasso R. eds. Lippincott-Raven Publisher 1998: 265-74
49. Suhartini. Inspeksi visual dengan hapusan asam asetat (IVA) dibandingkan dengan pap smear sebagai salah satu cara penapisan kanker serviks dini. Lab/SMF Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya 2001
50. Chan YM, Ngan YS. Human Papillomavirus testing in Cervical cancer Screening. *JPOG* 2004; 30(1): 33-8
51. Cronje HS, Cooreman BF, Beyer E, et al. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. *Int J Obstet Gynecol* 2000; 72: 151-7
52. Lisa CF, McCall MA. Diagnosis and management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol Clin* 2001; 28: 403-9
53. Cuzick J. The role of human Papilloma Virus testing. In: *Cancer and precancer of the cervix*, eds. Luesley DM, Lippincott Raven Publisher, 1998: 362-8
54. Daly SF, George HN, Tusky N, et al. Can the number of cigarettes smoked predict high-grade cervical intraepithelial neoplasia among with mildly abnormal cervical smears? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 399-402
55. Darma Putra IGN. Kanker serviks uterus di RSUP Denpasar. Bali: Lab/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNUD/RSUP Denpasar, 2000
56. Luesley DM, Barrasso R. The diagnosis and treatment cervical intra-epithelial neoplasia, on cancer and precancer of the cervix, Ed. Luesley DM, Lippincott Raven Publisher 1998: 1145-50
57. Chen HY, Hsu CT, Lin WC, et al. Prognostic value of p53 expression in stage I B cervical carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49(4): 266-71
58. Holowaty P, Rolando GH, Pritcard JT, et al. Moderate cervical dysplasia had half the cancer risk of severe dysplasia and most cases regressed to normal. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 2: 346-9
59. Dolson L. Dysplasia, Gyn cancer @ baycom.com. 2001
60. Sheperd JH. Current management of the abnormal smear and cervical intra-epithelial neoplasia. In: Benkel HJ, Kresno SB, Suswoto R eds. *Book of proceeding's; Jakarta international cancer conference'95*. Jakarta: PT Gaya Baru, 1997: 402-7
61. Lonky NM, Mann WJ, Massad LS, et al. Ability of visual test to predict underlying cervical neoplasia, colposcopy and speculscopy. *J Reprod Med* 1995; 40: 530-6
62. Iswara D dan Suwiyoga IK. Perbandingan Akurasi Inspeksi Visual Asam Asetat dan Pap Smear. Tesis 2004, PPSI Obstetri dan Ginekologi
63. Nazeer S. Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: tes qualities in a primary-care setting. Zimbabwe: Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Zimbabwe, 1999
64. Franco EL, Franco ED. Cervical Cancer: Epidemiology, Prevention and The Role of Human Papillomavirus Infection. *Can Med Associat J* 2001; 25: 164-9
65. Gonzalez CD, Herdykch HG, Broundy ET, et al. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision pro-

- cedures with long term follow up. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 184: 315-21
66. Cavanaugh AH, Hempel WM, Taylor LJ, et al. Activity of RNA polymerase I transcription factor UBF blocked by Rb gene product. *Nature* 1997; 374: 177-9
 67. Chetty R, Bramdev A, Aguirre-Arteta PRJ, Sataar N. Relation Between Retinoblastoma and p53 Protein in Human Papilloma Viruses 16/18 Positive and Negative Cancers of The Uterine Cervix. *J Clin Pathol* 1997; 50: 24-9
 68. Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis* 2000; 21(30): 405-26
 69. Xiao Y, Sato S, Oguchi T, et al. High sensitivity of PCR in situ hybridization for the detection of human papillomavirus infection in uterine cervical neoplasias. *J Gynaecol Oncol* 2001; 82(2): 350-4
 70. Black DM. "Tumor Suppressor Genes and Inheritance of Cancer". In: Peters G, Vousden KH (eds). *Oncogenes and Tumor Suppressors*. Oirl Press at Oxford University Press. New York 1997: 293-307
 71. Ottaviano M, La Torre P. Examination of cervix with the naked eye using acetic acid test. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 139-42
 72. Blomfield PI, Garland S. Viral infections and cervical neoplasia. In: *Cancer And Pre-cancer Of The Cervix*. Luesley DM, Barrasso R. Chapman & Hall Medical 1992: 133-52
 73. Darmaputra IGN, Suwiyoga K. Kanker serviks uteri di RSUP Denpasar periode 1 Januari 1996 - 31 Desember 1998. *Lab/SMF Obstetri dan Ginekologi FK Unud/RSUP Denpasar* 2001
 74. Nuranna L. Skrining kanker serviks upaya down staging dan metode skrining alternatif. *Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta* 1999: 1-5
 75. Hagensee ME. Human PapillomaVirus Vaccine CME. <http://www.medscape.com/SCP/IIU/1999/v12.n01/u4578.hage/u4578.Hage-01.html>
 76. Hanafi, Ocviyanti D, Prihartono J, dkk. Efektivitas pemeriksaan inspeksi visual dengan asam asetat oleh bidan sebagai upaya mendeteksi lesi pra kanker serviks. *Bagian/KSMF Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta* 2002
 77. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005; 23: 2388-94
 78. Courtneidge SA, Roche S. Oncogenic cytoplasmic protein tyrosine kinase. In: *Oncogenes and Tumor Suppressors*, Peters G, Vousden KH (eds). Oirl Press at Oxford University Press, New York 1197: 87-107
 79. Harper DR. Viral interaction with the virus structure and replication. In: *Molecular Virology*. Bios Scientific Publisher 1999: 51-74
 80. Ficsor G, Fuller SK, Jeromin JL. Enchanching cervical-cancer detection using nucleid acid hybridization and acetic acid test. *Nurse Practitioner* 1998; 15: 26-30
 81. Santoso C, Muffoz N, Klug S, et al. HPV types and co-factors causing cervical cancer in Peru. *Br J Cancer* 2001; 85: 966-71
 82. Horig H, Kauffman HL. Current issues in cancer vaccine development. *Clin Immunology* 1999; 92(3): 211-23
 83. Howly PM, Ganem D, Kieff E. DNA viruses in: *Cancer principle & practice of oncology*, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2001: 161-8
 84. Indman P. How is cervical dysplasia treated. *National ave Los Gatos* 2000: 5195-7
 85. Jarret WF, Smith KT, O"Neil BW, et al. Studies on vaccination against papillomavirus: prophylactic and therapeutic vaccination with recombinant structural proteins. *Virology* 1998; 184: 133-6
 86. Suwiyoga IK. Perbandingan Akurasi Diagnostik Lesi Pre-Kanker Serviks Antara Pap smear dengan Inspeksi Visual Asam Asetat pada Lesi Serviks. *Cermin Dunia Kedokt* 2004; 145(1): 5-8
 87. Middeldorp JM. Human oncogenic viruses. Presented at 3rd Course On Immunology: *Mucosal Immunologi, Yogya- karta* 2001: 8-12
 88. Millis J, Viral infections. In: *Medical Immunology*, Parslow GT, Stites PD, Terr IA, Imboden BJ, International Eds, Tenth ed 2001: 617-35
 89. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologis Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *New Engl J of Med* 2003; 348: 518-27
 90. Murakami MS, Woude GFV. Regulation of The Cell Cycle. In: *The Moleculer Basis of Cancer 2nd edition*. Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, et al. WB Saunders Co 2001: 10-8
 91. Murphy M, Levine AJ. Tumor Suppressor Genes. In: *The Molecular Basis of Cancer 2nd edition*. Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, et al. W.B. Saunders Company 2001: 95-114
 92. Nobbenhus MAE, Walboomer JMM, Helmerhorst TJM, et al. Relation of Human Papilloma Virus Status to Cervical Lesion and Consequences for Cervical Cancer Screening: a prospective study. *The Lancet* 1999; 354(9172): 20-5
 93. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of bivalent L1 virus like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women. *Lancet* 2004; 364: 1757-65
 94. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancer in 1990. *Int J Cancer* 1993; 54: 594-606
 95. Weppner DM. Cervical dysplasia on Ferri's clinical advisor. *Instant diagnosis and treatment*, Mosby Inc 2003: 245-8
 96. Qutllet FA, Morta MC, Canas A, et al. Cytologic atypia, clinical significance and follow-up recommendations. *Acta Cytol J Clin Cytol Cytopathol* 1997; 41: 504-6
 97. Tseng C, Chia C, Lin J, et al. Detection of human papillomavirus type 16 and 18 mRNA in peripheral blood of advanced cervical cancer patients and its. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1391-2
 98. Sander GD, Taira AI. Cost effectiveness of potential vaccine for human papillomavirus. *Emer Infect Ds* 2003; 9: 37-48
 99. Schiller JT, Lowy DR. Preventive human papillomavirus vaccine. In: Rohan TE and Shah KV (eds). *Cervical Cancer: From etiology to prevention*. Kluwer Acad Publ 2004: 325-38

100. Sirica EA. Multistage Carcinogenesis. In: Cellular and Molecular Pathogenesis, Sirica EA, Lippincott-Raven Publisher 2000: 283-320
101. Song S, Pitot HC, Lambert PF. The human papillomavirus tipe 16 gene alone is sufficient to induce carcinoma in transgenic animals. *J Virol* 1999; 73(7): 5887-93
102. Suwiyoga IK. Some Problems of Pap Smear as a Diagnostic Tool for the Detection of Cervical Cancer in Indonesia. *Ind J Oncol* 2004; 15(1): 29-33
103. Fardid A. Vaksin Human Papillomavirus: Suatu Alternatif dalam Pengendalian Kanker Serviks di Masa Depan. Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar. Jakarta 2005
104. Tjalma WWA, Arbyn M, Paavonen J, et al. Prophylactic human papillomavirus vaccine: beginning of the end of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 751-61
105. Mai M, Ronai Z. Environmental factor as regulators and effectors of multistep carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1999; 20(4): 519-27
106. Ylitato N, Sorensen P, Josefsson AM, et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *The Lancet* 2000; 355: 2194-8
107. Tindle RW. Human papillomavirus vaccine for cervical cancer. *Curt Immunol J* 1996; 8: 643-50