



Kanker Serviks

Vera Novalia^{1*}

¹Departement Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh,
Lhokseumawe, 24351, Indonesia

*Corresponding Author : vera_novalia@unimal.ac.id

Abstrak

Kanker serviks merupakan penyakit yang sering terjadi pada wanita di dunia maupun di Indonesia. Kanker serviks menduduki urutan keempat di dunia sedangkan Indonesia menduduki urutan kedua. Menurut data Globocan tahun 2020 penderita kanker serviks meningkat 36.633 (17,2%) dengan jumlah kematian 234.51. Kanker serviks terjadi karena adanya infeksi virus HPV viral onkogen yaitu E6 dan E7. Serta faktor lainnya seperti paparan zat mutagen adalah faktor hormonal, merokok, berganti-ganti pasangan seksual dan kontrasepsi. Perlu dilakukan terapi pada penderita kanker serviks yaitu dengan pemberian vaksin, deteksi dini (Pap smear dan Inspeksi Visual dengan Asam Asetat), Radioterapi (RT) dengan Akselerator linear (linear accelerator, LINAC) dan anti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) berperan penting dalam mengontrol pertumbuhan tumor dan metastasis.

Kata Kunci : Kanker serviks, HPV, patogenesis

Abstract

Cervical cancer is a disease that often occurs in women around the world, including in Indonesia. Cervical cancer ranks fourth in the world, while Indonesia ranks second. According to Globocan data in 2020, cervical cancer sufferers increased by 36,633 (17.2%) with a death rate of 234.51. Cervical cancer occurs due to infection with the oncogenes of the HPV virus, namely E6 and E7. as well as other factors such as exposure to mutagenic substances, hormonal factors, smoking, multiple sexual partners, and contraception. Therapy needs to be done in patients with cervical cancer, namely by administering vaccines, early detection (Pap smear and visual inspection with acetic acid), radiotherapy (RT) with a linear accelerator (the LINAC), and anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), which play an important role in controlling tumor growth and metastases.

Keywords : Cervical cancer, HPV, pathogenesis

Pendahuluan

Kanker serviks adalah kanker yang tumbuh di leher rahim, berasal dari epitel, atau lapisan permukaan luar leher rahim, dan 99,7% disebabkan oleh virus HPV (*Human Papilloma Virus*). Virus HPV yang paling sering teridentifikasi pada kanker serviks adalah HPV tipe 16 dan 18. Penderita kanker serviks sering mengeluh nyeri pada perut



**Kanker Serviks
(Vera Novalia)**

GALENICAL Volume 2 Nomor 1. Bulan Februari, Tahun 2023. Hal. 45-56

bagian bawah. Menurut penelitian dari *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, nyeri pada pasien kanker biasanya disebabkan langsung oleh tumor (75-80% kasus) dan sisanya disebabkan oleh pengobatan kanker (15-19%) atau tidak berhubungan dengan kanker dan pengobatannya (3-5%). Orang dengan nyeri kanker mungkin mengalami nyeri kronis, intermiten, atau kronis pada berbagai stadium penyakit (1).

Berdasarkan laporan data GLOBOCAN, proyek dari *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, pada tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus baru kanker dan 9,6 juta kematian akibat kanker di seluruh dunia. Dari insiden kanker tersebut, kanker serviks menempati peringkat keempat insidensi kanker pada wanita di dunia setelah kanker payudara, kanker kolorektal dan kanker paru-paru. Selain itu, berdasarkan estimasi GLOBOCAN tahun 2018, kanker serviks menempati peringkat kedua insidensi kanker dengan 32.469 kasus baru dan menempati peringkat ketiga penyebab kematian akibat kanker dengan 18.729 kematian di Indonesia (2). Menurut data GLOBOCAN dalam IARC (2020), kasus kanker serviks di Indonesia meningkat berjumlah 36,633 (17,2%) dengan kematian sejumlah 234.511 (3)

Kanker serviks secara umum menyerang wanita berusia 30-39 tahun (4). Gejala terjadinya kanker serviks adalah pendarahan *pasca* koitus, keputihan berbau, vagina mengeluarkan darah secara terus-menerus tanpa berhenti, nyeri pada kemaluan dilaporkan sebagai gejala awal terjadi kanker serviks. Faktor resiko terjadinya kanker antara lain infeksi Papilloma Virus (HPV) dengan onkogen E6 dan E7 serta faktor lainnya seperti paparan zat mutagen adalah faktor hormonal, merokok, berganti-ganti pasangan seksual, kontrasepsi, infeksi *Human Papilloma Virus*, diet, riwayat dan terapi obat-obatan. Upaya pencegahan juga dilakukan dengan pengembangan vaksin HPV yang merupakan salah satu hal penting dalam bidang onkologi ginekologi. Dengan adanya berbagai upaya pencegahan dan diagnosis dini, angka kematian bisa ditekan (5). Tingginya kejadian kanker serviks disebabkan kurangnya pencegahan pada wanita usia subur dan kurangnya minat deteksi dini, karena deteksi dini kanker serviks masih tabu di masyarakat. Akibatnya, kanker serviks baru terdeteksi pada stadium lanjut, karena ini sering disebut *silent killer* (6).

Peningkatan insidensi penyakit ini menjadi salah satu penyebab utama kematian sehingga perlu penanganan yang tepat oleh *World Health (WHO)* dan Organisasi Penanggulangan Kanker Dunia (*Union Internationale Contre le Cancer, UICC*), juga menyebutkan bahwa peningkatan infeksi bisa dianggap inisiator dan promotor kejadian

**Kanker Serviks
(Vera Novalia)**

GALENICAL Volume 2 Nomor 1. Bulan Februari, Tahun 2023. Hal. 45-56

kanker serviks peranan proses seluler dan molekuler pada metaplasia dan displasia epitel serviks sebenarnya bisa dideteksi baik dengan pemeriksaan sitologi dengan *pap smear* maupun dengan pemeriksaan histopatologis dari bahan biopsi serviks. Upaya pencegahan juga dilakukan dengan pengembangan vaksin HPV yang merupakan salah satu hal penting dalam bidang onkologi ginekologi. Kanker serviks menjadi penyebab utama terjadinya kematian pada wanita hingga 70% sejak tahun 1979. Sehingga dibentuk program deteksi dini sejak tahun 1988. Program ini dilanjutkan oleh *National Health Service* (NHS) pada tahun 2008 berkaitan vaksin HPV program untuk melindungi wanita dari infeksi HPV tipe 16 dan 18, sehingga perlu diberikan vaksin HPV pada usia 14-19. Penemuan vaksin ini merupakan salah satu hal penting dalam bidang onkologi ginekologi. Sehingga angka kematian bisa ditekan di negara berkembang seperti Indonesia (7).

Kanker serviks menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia dan di negara berkembang seperti Indonesia disebabkan angka kematian tinggi setiap tahunnya, 500.000 kasus baru kanker serviks didiagnosis di seluruh dunia dan lebih dari 250.000 berakibat fatal. Di Indonesia yang berpenduduk sekitar 200 juta jiwa, terdapat 52 juta perempuan terkena kanker serviks. Penyebab utama diduga adanya infeksi oleh HPV serta keterlambatan diagnosa pada stadium lanjut, status sosial ekonomi yang rendah dan keterbatasan sumberdaya alam. Pada saat yang sama, kejadian kanker serviks mulai menurun di seluruh dunia. Hal ini dikarenakan kesadaran dalam melakukan deteksi dini seperti *pap smear*, sehingga jika mengetahui adanya kanker bisa menentukan pilihan pengobatan yang tepat sehingga bisa mengurangi angka kematian. Selain itu dapat dicegah dengan pemberian vaksin pada usia 12-13 tahun. Karena kanker biasanya terjadi pada usia 30-39 tahun (8).

Pembahasan

1) Stadium - Stadium Kanker Serviks yaitu :

Menurut FIGO (*Federation of Obstetrics and Gynecology*), stadium kanker serviks ditentukan dengan pemeriksaan klinis, foto toraks dan sistoskopi (8).

Tabel 1. Stadium Kanker Serviks menurut FIGO

Stadium	Perkembangan
	0 Pertumbuhan kanker (karsinoma) terjadi pada jaringan epitel leher rahim
	I Pertumbuhan kanker masih terbatas pada leher rahim
Stadium	Ia Secara mikroskopis, kanker telah menginvasi jaringan (terjadi penetrasi). Tingkat invasi sel kanker : kedalaman ≤ 5 mm, sedangkan lebarnya ≤ 7 mm
	Ia 1 Ukuran invasi mempunyai kedalaman ≤ 3 mm dan lebar ≤ 7 mm
	Ia 2 Kedalaman invasi > 3 mm dan ≤ 5 mm, lebar ≤ 7 mm
	Ib Terjadi lesi yang ukurannya lebih besar dari lesi yang terjadi pada stadium Ia
	Ib 1 Ukuran tumor ≤ 4 cm
	Ib 2 Tumor ≥ 4 cm
Stadium	II Karsinoma meluas sampai keluar leher rahim tetapi belum sampai dinding pelvis; karsinoma menyerang vagina tapi belum mencapai 1/3 vagina bagian bawah
	IIa Belum ada parameter yang jelas
	IIb Parameter jelas
Stadium	III Karsinoma meluas ke dinding pelvis; pada pemeriksaan rektal, tidak terlihat adanya ruang kosong antara tumor dan dinding pelvis; tumor menyerang 1/3 vagina bagian bawah; pada semua kasus juga ditemukan adanya hidronefrosis atau ginjal tidak berfungsi
	IIIa Kanker tidak menjalar ke dinding pelvis, tapi menyerang 1/3 vagina bagian bawah
	IIIb Menjalar ke dinding pelvis, terjadi hidronefrosis atau kegagalan fungsi ginjal, atau keduanya
Stadium	IV Karsinoma meuas melewati pelvis atau mukosa kandung kemih atau rektal
	IVa Menyebar ke organ yang berdekatan
	IVb Menyebar ke organ yang jauh

2) Patogenesis

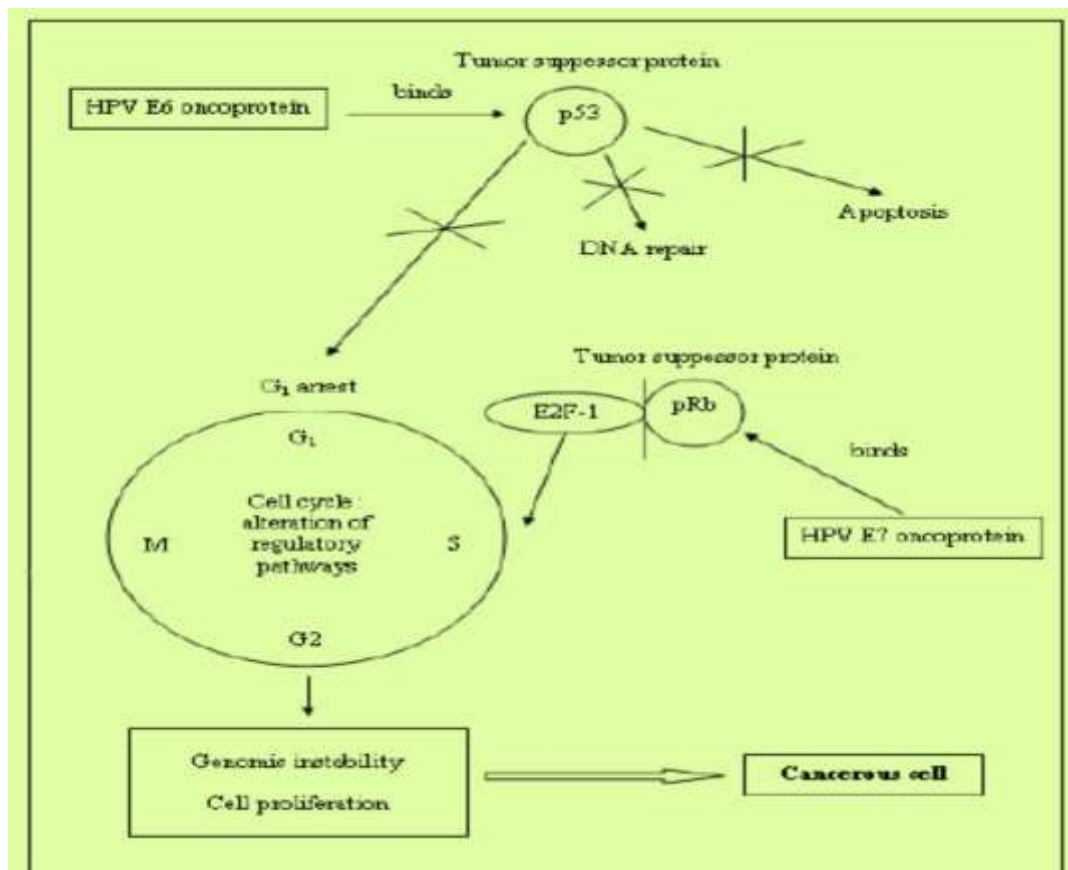
a. Struktur Genom Virus

Human Papillomavirus (HPV) termasuk dalam famili Papovaviridae yang terdiri dari dua genus yaitu *Polyomavirus* dan *Papillomavirus*. *Human Papilloma virus* memiliki diameter kecil 45-55 nm dan genom sirkular, *double stranded DNA* dengan kapsid berbentuk *icosahedral* dan tidak memiliki envelop. DNA HPV terdapat lebih kurang 8000

pasangan basa (base pair; bp). Genom HPV terdiri dari 3 bagian yaitu : *Long Control Region* (LCR), *Early Region* (E=Early) dan *Late Region* (L=Late) (9).

b. Molekul Biologi Kanker Berkaitan dengan HPV

Kanker serviks terjadi karena adanya infeksi yaitu berkaitan adanya molekul protein onkogen HPV yaitu E6 dan E7. Onkoprotein E6 akan menon-aktifkan protein p53. P53 berfungsi sebagai tumor *suppressor gene*. Dengan jalur memicu apoptosis bila sel tidak dapat mengatasi mengatasi stres intraselular. Protein E7 berkaitan dengan Rb yang merupakan gen untuk mengontrol proliferasi sehingga ikatan Rb dengan E2F terlepas memicu proliferasi terus-menerus sehingga terjadi kanker dengan jalur memicu apoptosis bila sel tidak dapat mengatasi mengatasi stres intraselular. Protein E7 berkaitan dengan Rb yang merupakan gen untuk mengontrol proliferasi sehingga ikatan Rb dengan E2F terlepas memicu proliferasi terus-menerus sehingga terjadi kanker (9).



Gambar 1. Mekanisme Molekul Infeksi Onkogen HPV

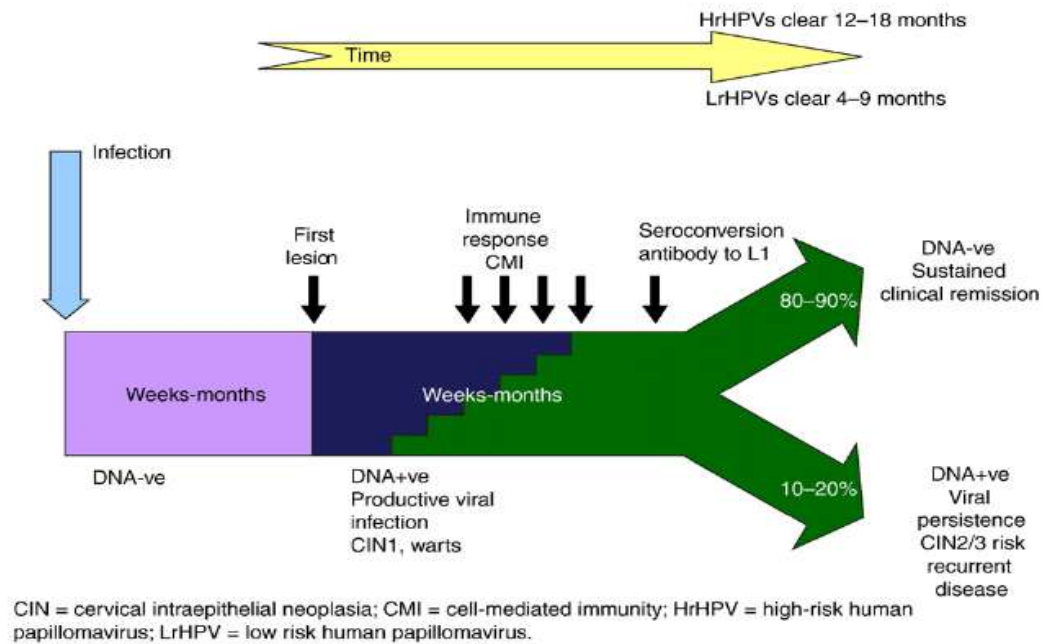
c. Patogenesis HPV Berkaitan dengan Kanker

Kanker serviks didahului oleh lesi prekanker yang disebut neoplasia intraepitel serviks/NIS (*Cervical Intraepithelial Neoplasia/CIN*) yaitu awal perubahan menjadi

**Kanker Serviks
(Vera Novalia)**

GALENICAL Volume 2 Nomor 1. Bulan Februari, Tahun 2023. Hal. 45-56

karsinoma serviks invasif. Pada lesi prekanker terjadi perubahan dari struktur sel menjadi sel yang abnormal. Sel tersebut berubah bentuk dan ukuran nukleus membesar, dan sitoplasma sel menyusut. Peran infeksi HPV pada kanker serviks ditunjukkan oleh ditemukannya infeksi HPV pada CIN (semua *grade*) dan adenocarcinoma in situ (AIS). Infeksi *high-risk* HPV merupakan faktor risiko yang besar untuk perkembangan carcinoma pada serviks (9).



Gambar 2. Proses Infeksi HPV pada Kanker Serviks

Proses terjadinya kanker serviks terdiri dari virus yang pertama kali menempel pada permukaan sel, Virus kemudian penetrasi ke membran plasma sel serta memasukkan DNA ke dalam sel dan melakukan *uncoating* (pelepasan kapsid). DNA virus yang masuk ke dalam sel dan kemudian menyisipkan proto-onkogen DNA yang telah mengalami mutasi disebut onkogen. Sel normal kode proto-onkogen untuk produksi peptida yang merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel, tetapi tidak menyebabkan kanker. Sebaliknya, proto-onkogen lewat konversi ke onkogen yang mengkode produksi peptida penyebab kanker. Onkogen tersebut menyebabkan mutasi pada gen penekan-tumor (*tumor suppressor gene*) TP53 (mengakibatkan terjadi degradasi protein p53 dengan cara berikatan dengan E6) dan RB (pengikatan dan penginaktivasian protein Rb oleh E7) menyebabkan sel mengalami resistensi terhadap apoptosis, sehingga terjadi pertumbuhan sel yang tidak terkendali sehingga terjadinya kerusakan DNA. Akhirnya, inilah yang menyebabkan terjadinya kanker (9).

3) Terapi pada Kanker Serviks

a. Vaksin

Vaksin kanker terapeutik adalah vaksin yang digunakan untuk memperlambat dan menghambat pertumbuhan sel kanker. Diharapkan vaksin tersebut dapat digunakan untuk menghilangkan sel kanker yang tidak dapat dicegah dengan terapi konvensional. Hasil akhir yang diharapkan dari vaksinasi adalah respon imun sel T sitotoksik terhadap sel kanker serviks dan sel kanker menghasilkan senyawa yang dapat menghambat respon imun sel T sitotoksik. Oleh karena itu, bahkan ketika sel kanker dapat diidentifikasi sebagai inang, mereka sering menghindari serangan sistem kekebalan. Vaksin kanker terapeutik juga dapat dibuat dari sel kanker yang dilemahkan atau dimatikan yang mengandung antigen yang berasal dari sel kanker (10).

Cancer-associated antigens yang digunakan antarlain berupa senyawa karbohidrat, glikoprotein dan gangliosida. Vaksin kanker terapeutik dapat juga dibuat dari sel-sel kanker yang telah dilemahkan atau dimatikan yang mengandung *cancer-associated antigens*. Sel-sel kanker telah dilemahkan atau dimatikan yang mengandung *cancer-associated antigens*. Sel-sel kanker dapat berasal dari penderita sendiri (vaksin autologus) atau berasal dari penderita kanker lain. Saat ini vaksin kanker terapeutik yang ditujukan untuk terapi kanker masih terus dikembangkan. Vaksin kanker yang telah disetujui penggunaannya oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat adalah vaksin untuk mencegah timbulnya penyakit kanker serviks yang disebabkan oleh *human papilloma virus* (HPV) (10)

Vaksinasi HPV merupakan pilihan paling efektif untuk mencegah terjadinya kanker serviks. Dua macam vaksin berlisensi yang ada saat ini yakni vaksin quadrivalen (Gardasil, mengandung perlindungan tambahan terhadap tipe 6 dan 11, yang bertanggung jawab atas 90% kutil atau kondiloma anogenital jinak) dan vaksin bivalen (Cervarix, perlindungan terhadap tipe 16 dan 18 saja). Kedua vaksin tersebut mengandung partikel mirip virus (VLP) yang berbentuk seperti bagian luar HPV. Vaksin ini dapat menstimulasi berkembangnya antibodi dalam serum terhadap VLP sehingga mampu mencegah infeksi HPV jika terkena di kemudian hari (11). Selain itu adanya korelasi yang kuat antara kadar antibodi yang diinduksi vaksin dalam serum dan dalam cairan mukosa serviks menunjukkan bahwa vaksin HPV juga dapat menghasilkan antibodi transudat melalui epitel mukosa serviks (12).

Vaksinasi HPV untuk anak perempuan harus dilakukan sebelum dimulainya periode seksual aktif. WHO merekomendasikan vaksin HPV untuk anak perempuan dalam kelompok usia 9-13 tahun. Anak perempuan yang menerima dosis pertama vaksin HPV sebelum usia 15 tahun dapat menggunakan jadwal dua dosis. Interval antara dua dosis harus enam bulan. Tidak ada interval maksimum antara dua dosis; namun, interval tidak lebih dari 12-15 bulan disarankan. Jika interval antara dosis lebih pendek dari lima bulan, maka dosis ketiga harus diberikan setidaknya enam bulan setelah dosis pertama. Pada orang yang imunokompromais, termasuk mereka yang hidup dengan HIV dan perempuan berusia 15 tahun ke atas juga harus menerima vaksin sebanyak tiga dosis (pada 0, 1-2, dan 6 bulan) agar sepenuhnya terlindungi dari infeksi HPV (12)

b. Deteksi Dini

Deteksi dini dilakukan untuk memeriksa adanya perubahan-perubahan sebelum adanya gejala-gejala penyakit, sehingga dapat membantu dokter memeriksa sel abnormal sebelum kanker berkembang sehingga meningkatkan pengobatan. Skrining kanker serviks mencoba untuk menemukan kanker yang masih dapat disembuhkan, yaitu kanker yang belum lama tumbuh, masih bersifat lokal dan belum invasif seperti pada lesi prakanker dan kanker stadium awal. Deteksi dini kanker serviks direkomendasikan bagi seluruh wanita yang telah aktif secara seksual dan dapat dimulai dalam tiga tahun setelah koitus pertama menurut Khorasanizadeh et al. (2012) menyebutkan, ada beberapa cara deteksi dini kanker serviks adalah melalui : (13)

1. *Pap smear*

Dengan *pap smear*, sampel kecil serviks atau sel serviks diambil dengan kuas. Sel-sel ini kemudian akan dianalisis di laboratorium untuk mengetahui adanya infeksi, peradangan atau sel abnormal. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia, melakukan tes ini secara teratur akan mengurangi jumlah kematian akibat kanker serviks.

2. IVA (Inspeksi Visual dengan Asam Asetat)

Metode inspeksi visual dengan asam asetat (IVA) sudah dikenalkan sejak 1925 oleh Hans Hinselman dari Jerman, tetapi baru diterapkan sekitar tahun 2005. Skrining dengan metode IVA dilakukan dengan cara sangat sederhana, murah, nyaman, praktis, dan mudah. Sederhana, yaitu dengan hanya mengoleskan asam asetat (cuka) 3-5% pada leher rahim lalu mengamati perubahannya, dimana lesi prakanker dapat terdeteksi bila terlihat bercak putih pada leher rahim. Murah biayanya, nyaman karena prosedurnya tidak rumit, tidak memerlukan persiapan, dan tidak menyakitkan.

Praktis, artinya dapat dilakukan dimana saja, tidak memerlukan sarana khusus, cukup tempat tidur sederhana yang representatif, spekulum dan lampu. Mudah, karena dapat dilakukan oleh bidan dan perawat yang terlatih, juga memiliki keakuratan sangat tinggi dalam mendeteksi lesi atau luka pra kanker, yaitu mencapai 90 persen. Beberapa karakteristik metode ini sesuai dengan kondisi Indonesia yang memiliki keterbatasan ekonomi dan keterbatasan sarana serta prasarana kesehatan. Karenanya pengkajian penggunaan metode IVA sebagai cara skrining kanker leher rahim di daerah-daerah yang memiliki sumber daya terbatas ini dilakukan sebagai salah satu (14). Cara pemeriksaan teknik IVA menggunakan spekulum untuk melihat serviks yang telah dipulas dengan asam asetat 3-5%. Hasil positif pada lesi prakanker terlihat warna bercak putih disebut *Aceto white epithelium*. Tindak lanjut IVA (+) Biopsi Kategori pemeriksaan IVA ada beberapa kategori yang dapat dipergunakan, salah satu kategori yang dapat dipergunakan adalah IVA negatif bila serviks normal, IVA radang yaitu serviks dengan radang (servitis), atau kelainan jinak lainnya (polip serviks), IVA positif yaitu ditemukan bercak putih (*aceto white epithelium*). Kelompok ini yang menjadi sasaran temuan skrining kanker serviks dengan metode IVA karena temuan ini mengarah pada diagnosis Serviks-prakanker (dispasia ringan sedang-berat atau kanker serviks in situ). Dan IVA-Kanker serviks Pada tahap ini pun, untuk upaya penurunan temuan stadium kanker serviks, masih akan bermanfaat bagi penurunan kematian akibat kanker serviks bila ditemukan masih pada stadium invasif dini (15).

3. Radioterapi dengan Akselerator Linear (Linear Accelerator, LINAC)

Radioterapi adalah pengobatan medis yang menggunakan radiasi pengion untuk menghancurkan sel kanker dengan melakukan terapi. Terapi radiasi sinar eksternal adalah bentuk terapi radiasi di mana sumber radiasi berada pada jarak tertentu dari target yang dituju atau di luar tubuh. Sumber yang digunakan adalah sinar-X atau foton. Salah satu jenis alat terapi radiasi eksternal adalah *Accelerator Linear* (Linac) (16). Akselerator linear (*Linear Accelerator*, LINAC) adalah pengobatan medis yang menggunakan radiasi untuk menghancurkan sel kanker sebanyak mungkin dan membunuh sel kanker pada pasien. Linear accelerator menghasilkan *high-energy* sinar-x pada pasien tumor Alat ini digunakan tidak hanya dalam terapi radiasi eksternal, juga untuk *Radiosurgery Stereotactic* dan Badan Stereotactic Radioterapi menggunakan gamma. Sinar-Rontgen ini dapat menghancurkan sel kanker yang

melingkupi jaringan normal (16). Aplikasi LINAC Akselerator linier (*Linear Accelerator*, LINAC) pertama kali diperkenalkan oleh R. Wideroe di Swiss pada 1929, LINAC mempunyai kelebihan dan kekurangan dibandingkan dengan akselerator magnetik. Ukuran alat serta biaya diperlukan dalam mengoperasikan LINAC kira-kira proporsional dengan energi akhir partikel dengan dipercepat. namun pada akselerator magnetik, tenaga yang diperlukan akan lebih tinggi menghasilkan energi akhir partikel yang sama besar. maka untuk menghasilkan partikel berenergi sangat tinggi, LINAC lebih ekonomis dibandingkan akselerator magnetik. Serta, penyuntikan partikel yang akan dipercepat dalam akselerator magnetik sulit dilakukan, sedang pada LINAC partikel dalam bentuk berkas terkolimasi secara otomatis terpecah ke dalam tabung akselerator. LINAC juga dipakai dalam mempercepat partikel hingga berenergi di atas 1 BeV. Betatron praktis tidak mungkin mencapai energi setinggi ini karena memerlukan magnet berukuran sangat besar (16).



Gambar 3. LINAC pada Instalasi Radioterapi RSUD Dr. SOETOMO

4. Anti VEGF

Angiogenesis berperan penting pertumbuhan dan survival sel kanker sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam proses terapi. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) berperan penting dalam mengontrol pertumbuhan tumor dan metastasis. Ada 6 VEGF berperan penting dalam mengontrol pertumbuhan tumor dan metastasis. Ada 6 VEGF yaitu: VEGF-A, -B, -C, -D, -E dan faktor pertumbuhan plasenta (*placental growth factor*) Beberapa mekanisme dapat digunakan untuk regulasi ekspresi gen

VEGF yang berperan penting dalam hipoksia these factors, yang mencakup *epidermal growth factors, transforming growth factors, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), fibroblast growth factors, platelet-derived growth factors* dan beberapa mutasi amplifikasi pada onkogen VEGF yang diikan akan mengaktifkan sinyal cascade Menghasilkan peningkatan sel endotel untuk survival, proliferasi, permeabilitas vascular, migrasi dan invasi serta terapi lainya yaitu : Anti-VEGF TKIs, Bevacizumab, Epidermal Growth Factor Receptor and HER-2 inhibitors, Anti-EGFR antibodies, Anti-HER-2/neutheapy, *Mammalian Target of Rapamycin Inhibition (mTOR), Histone Deacetylase Inhibitors, Cyclooxygenase-2 Inhibition* dan *Magnesium Valproate/Valproic Acid* (17).

Kesimpulan

1. Kanker serviks merupakan penyakit yang sering terjadi pada wanita, Kanker serviks menduduki urutan keempat di dunia sedangkan indonesia menduduki urutan kedua. Ada beberapa stadium pada kanker serviks yaitu stadium 1 sampai stadium 4.
2. Patogenesis kanker serviks dimulai dengan lesi prakanker yang disebut neoplasia Cervical Intraepithelial Neoplasia/NIS (*Cervical Intraepithelial Neoplasia/CIN*) adalah permulaan transformasi menjadi kanker serviks invasif. Ada perubahan pada lesi prakanker terjadi perubahan struktur sel yang tidak normal.
3. Kanker serviks terjadi karena adanya infeksi virus HPV viral onkogen yaitu E6 dan E7. Serta faktor lainnya seperti paparan zat mutagen adalah faktor hormonal, merokok, berganti-ganti pasangan seksual dan kontrasepsi.
4. Terapi pada kanker serviks yaitu pemberian vaksin, deteksi dini (Pap smear dan Inspeksi Visual dengan Asam Asetat), Radioterapi (RT) dengan Akselerator linear (linear accelerator, LINAC) dan anti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) berperan penting dalam mengontrol pertumbuhan tumor dan metastasis. da 6 VEGF yaitu: VEGF-A, -B, -C, -D, -E dan faktor pertumbuhan plasenta (*placental growth factor*)

Daftar Pustaka

1. Halim, A. R., dan Khayati, N. 2020. Pengaruh *Hypnotherapy* Lima Jari terhadap Penurunan Intensitas Nyeri pada Pasien Kanker Serviks. *Ners Muda*.

**Kanker Serviks
(Vera Novalia)**

GALENICAL Volume 2 Nomor 1. Bulan Februari, Tahun 2023. Hal. 45-56

2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Serviks. Jakarta; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia;
3. Globocan. Cancer Today. World Health Organization. 2012. Lyon: World Health Organization; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/factsheets-populations>.
4. Low E L, Alice E S, Lyons J, Debbie R A, Waller J. 2012. What do British Women Know About Cervical Cancer Symptoms and Risk Factors? *European Journal of Cancer* 48 : 3001-3008.
5. Ibeanu, Okechukwu A. 2011. Molecular pathogenesis of cervical cancer Division of Gynecologic Oncology. Post-Doctoral Fellow; Johns Hopkins University; Baltimore, MD. USA *Cancer Biology & Therapy journal*. 11: 295-306.
6. Antara, H., 2015. Pencegahan, S., Serviks, K., Minat, D., Dini, D., Inspeksi, M., Asam, V., Pada, A., & Usia, W. 11 (96): 102–116.
7. Markowitz. L, E. Hariri, S. Caron L. Eileen F. D, Steinau M. Geraldine M, and Elizabeth R. U. 2013. Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010 *The Journal of Infectious Diseases*. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America 1-9.
8. Low E L, Alice E S, Lyons J, Debbie R A, Waller J. 2012. What Do British Women Know About Cervical Cancer Symptoms and Risk Factors? *European Journal of Cancer* 48 : 3001-3008.
9. Alba, A M C and Rodriguez C C. 2009. The Human Papillomavirus (HPV) in Human Pathology Description, Pathogenesis, Oncogenic Role, Epidemiology and Detection Techniques. *The Open Dermatology Journal. Volume 3* : 90-102.
10. Araldi RP, Sant'Ana TA, Modolo DG, de Melo TC, Spadacci-Morena DD, de Cassia Stocco R, et al. The Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancer Biology: An Overview. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;106:1537-56.
11. WHO. 2014. Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. Geneva, Switzerland: WHO
12. Pattyn J, Van Keer S, Tjalma W, Matheussen V, Van Damme P, Vorsters A. Infection and Vaccine-induced HPV-Specific Antibodies in Cervicovaginal Secretions. A Review of the Literature. *Papillomavirus Research*. 2019;8:100185.
13. Khorasanizadeh, F. Jaleh H. Nafiseh K. Somayeh M T, Maryam M, Batool H. R., Ali A. S. Kazem Z. 2012. Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papilloma Virus Infection Among Iranian Women — Analyses of National Data and Systematic of The Literature. *Gynecologic Oncology* 128 : 277–281.
14. Marlina, Y. 2014. Akurasi Metode Inspeksi Visual dengan Asam Asetat/Iva untuk Deteksi Dini Kanker Leher Rahim. *Jurnal Kesehatan Prima*. 8(2): 1336-1344
15. Juanda, D dan Kesuma, H. 2015. Pemeriksaan Metode IVA (Inspeksi Visual Asam Asetat) untuk Pencegahan Kanker Serviks. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 2(2): 169-174
16. Winarno, Nurmansya, V. A, Miskiyah, Z. 2021. Radioterapi Kanker Cervix dengan Linear Accelerator (Linac). *Jurnal Biosains Pascasarjana Vol*. 23(2): 75-77
17. Perrelli F, Agostina D S, Francesco R, Domenica L, Sandro B. 2014. Radiotherapy with Concurrent Cisplatin-Based Doublet or Weekly Cisplatin for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecologic Oncology* 134 : 166–171.