



Faktor Risiko Kekambuhan Lesi Prakanker Serviks Pasca Pengobatan: Tinjauan Literatur

Yovella Medhira Fujiasti¹, Helda²

Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Indonesia

Email: medhira130591@gmail.com, heldanazar65@gmail.com

ABSTRAK

Kata Kunci:

Risk Factors; Recurrence;
Precancer Lesion;
Cervical Cancer

Kanker serviks merupakan jenis kanker yang terjadi pada serviks yaitu saluran masuk menuju uterus dari vagina, *World Health Organization* (WHO) menyusun strategi untuk mengeliminasi penyakit ini melalui upaya pencegahan primer, sekunder dan tersier dengan target yang ingin dicapai yaitu 90 – 70 – 90 pada tahun 2030. Tujuan penelitian ini untuk memberikan gambaran umum serta mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kekambuhan lesi prakanker serviks pasca pengobatan pada perempuan. Metode tinjauan Literatur ini menggunakan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*). Sumber rujukan merupakan artikel tahun 2019 – 2024 yang ditelusuri melalui database Science Direct, ProQuest dan Scopus dengan kata kunci risk factors, recurrence, precancer lesion, cervical cancer. Berdasarkan kata kunci, terdapat 357 artikel yang teridentifikasi dan hanya 17 artikel yang ditelaah sebagai rujukan. Hasil: Dari 17 artikel yang ditelaah diketahui bahwa recurrence rate dari lesi prakanker serviks pasca pengobatan berkisar antara 6,1% hingga 21,69%. Perempuan dengan infeksi HPV tipe high risk (hr-HPV) *genotype* 16,18,33 dan 52 pasca pengobatan, usia >35 tahun, hasil margin positif pada pemeriksaan sel yang diambil saat pengobatan, status HIV positif, riwayat persalinan kurang bulan, adanya komorbid, paritas <4 dan perilaku merokok berisiko lebih dari dua kali terhadap kekambuhan lesi prakanker serviks. Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan tingginya *recurrence rate* dari lesi prakanker serviks menunjukkan bahwa perlunya kepatuhan dalam melakukan pemeriksaan berkala pasca pengobatan. Selain itu menghindari perilaku seks berisiko merupakan salah satu upaya pencegahan terhadap faktor risiko kekambuhan.

ABSTRACT

Keywords: Risk Factors;
Recurrence; Precancer
Lesion;
Cervical Cancer

Cervical cancer is a type of cancer that occurs in the cervix, which is the entrance to the uterus from the vagina, the World Health Organization (WHO) develops a strategy to eliminate this disease through primary, secondary and tertiary prevention efforts with a target to be achieved which is 90-70-90 by 2030. The purpose of this study was to provide an overview and determine the factors associated with the recurrence of cervical precancerous lesions after treatment in women. This literature review method uses the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) method. Reference sources are articles from 2019 –

2024 searched through Science Direct, ProQuest and Scopus databases with the keywords risk factors, recurrence, precancer lesion, cervical cancer. Based on keywords, there were 357 articles identified and only 17 articles were reviewed as references. Results: From 17 articles reviewed, it was found that the recurrence rate of post-treatment cervical precancerous lesions ranged from 6.1% to 21.69%. Women with HPV infection type high risk (hr-HPV) genotypes 16,18,33 and 52 post-treatment, age >35 years, positive margin results on cell examination taken during treatment, HIV positive status, history of labor less months, presence of comorbidities, parity <4 and smoking behavior risk more than twice the recurrence of cervical precancerous lesions. The conclusion of this study shows that the high recurrence rate of cervical precancerous lesions indicates the need for compliance in conducting periodic post-treatment examinations. In addition, avoiding risky sex behavior is one of the efforts to prevent risk factors for recurrence.

Corresponden Author: Helda

Email: heldanazar65@gmail.com

Artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi



Pendahuluan

Kanker serviks adalah jenis kanker yang terjadi pada serviks yaitu saluran masuk menuju uterus dari vagina (World Health Organization, n.d.). Meskipun mematikan, penyakit kanker serviks sangat mungkin dicegah dan disembuhkan jika terdeteksi lebih awal. Untuk itu, *World Health Organization* (WHO) menyusun strategi untuk mengeliminasi penyakit ini melalui upaya pencegahan primer, sekunder dan tersier dengan target yang ingin dicapai yaitu 90 – 70 – 90 pada tahun 2030. Harapannya 90% remaja perempuan usia 15 tahun mendapatkan vaksin *Human Papilloma Virus* (HPV), 70% perempuan usia 35 tahun melakukan deteksi dini, dan 90% perempuan terdiagnosa (baik pada tahap prakanker maupun kanker *invasive*) mendapatkan pengobatan (World Health Organization, 2020). Jika terdeteksi lebih awal yaitu pada tahap lesi prakanker serviks dan segera mendapat terapi yang tepat, maka tingkat kesembuhan mencapai lebih dari 90% (Suwartono & Andrijono, 2020).

Meskipun telah dirancang dengan sangat komprehensif, namun nyatanya strategi tersebut belum tercapai hasil yang diinginkan, yang dapat disimpulkan dari masih tingginya prevalensi kanker serviks di dunia. Secara global, pada tahun 2020 diperkirakan 604.000 perempuan terdiagnosa kanker serviks dan 342.000 perempuan meninggal akibat penyakit ini (Sung et al., 2021).

Terjadinya kanker serviks bukanlah sebuah proses yang singkat. Perjalanan penyakit ini dimulai dari infeksi persisten oleh virus yang dikenal dengan nama *Human Papilloma Virus*. Berdasarkan literatur, HPV dikelompokkan ke dalam dua tipe yaitu tipe

high risk dan *low risk* di mana setiap *genotype HPV* diberikan nomor. Pada kasus kanker serviks *hr-HPV* yang sering teridentifikasi yaitu *genotype* 16, 18, 6, 11, 31, 34, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 66 (Sales, 2014). Adapun mode transmisi dari *hr-HPV* yaitu dari orang ke orang melalui kontak seksual baik dari *vaginal*, *anal* bahkan *oral sex*.

Pada mulanya serviks normal yang terinfeksi oleh *hr-HPV* akan berubah menjadi sel yang abnormal atau disebut juga dengan lesi prakanker serviks yang dapat berkembang menjadi kanker invasive. Salah satu faktor risiko yang menyebabkan berkembangnya lesi prakanker serviks menjadi kanker invasive yaitu terlambat mendiagnosa. Selain itu, kekambuhan pasca pengobatan lesi prakanker turut menjadi penyebab tingginya prevalensi kanker serviks di dunia (Perkins et al., 2020). Oleh karena itu, tinjauan literatur ini dibuat untuk memberikan gambaran umum serta mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kekambuhan lesi prakanker serviks pasca pengobatan.

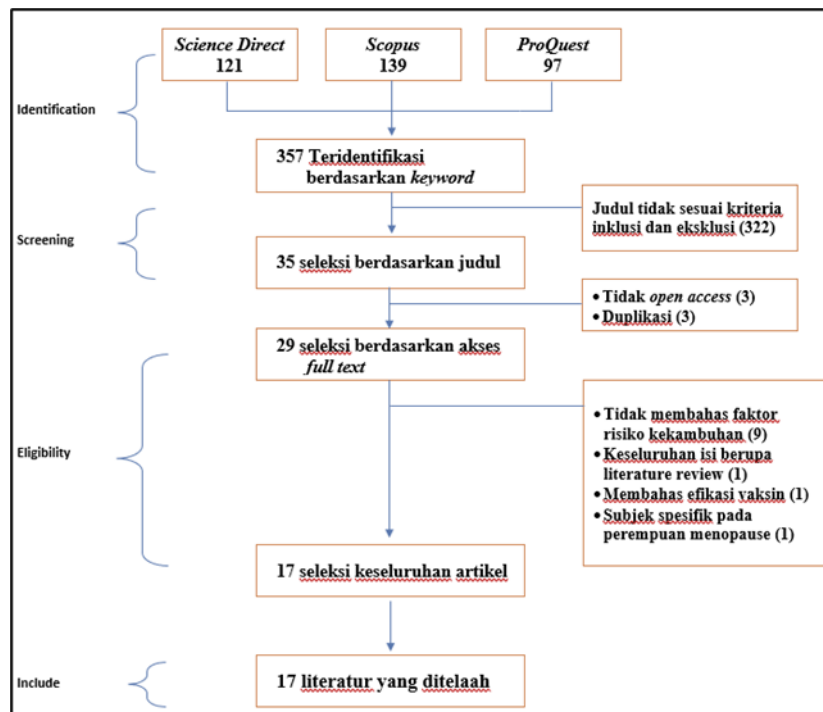
Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi faktor-faktor risiko yang berkontribusi pada kekambuhan lesi pra-kanker serviks setelah pengobatan, dengan menggunakan tinjauan literatur yang menyeluruh. Melalui penelusuran literatur, penelitian ini berupaya untuk mengidentifikasi berbagai faktor yang dapat mempengaruhi kemungkinan kekambuhan, seperti faktor genetik, lingkungan, kebiasaan hidup, dan faktor lain yang terkait dengan manajemen pasien. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih baik tentang kompleksitas penyakit prakanker serviks dan membantu dalam pengembangan strategi pencegahan dan manajemen yang lebih efektif. Manfaatnya mencakup pemetaan risiko secara lebih tepat, pemberian rekomendasi pengobatan yang lebih individualized, serta penyusunan pedoman klinis yang lebih akurat untuk meminimalkan kemungkinan kekambuhan dan meningkatkan prognosis bagi pasien dengan lesi prakanker serviks.

Metode Penelitian

Tinjauan literatur ini menggunakan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) namun tanpa melakukan meta-analisis. Adapun tahapan yang dilakukan yaitu *identification*, *screening*, *eligibility* dan *included*. Penyusunan tinjauan literatur dimulai dengan mengumpulkan artikel rujukan dari *database Science Direct*, *ProQuest* dan *Scopus*. Artikel tersebut merupakan terbitan jurnal 5 tahun terakhir. Kata kunci yang digunakan saat pencarian adalah *risk factors*, *recurrence*, *precancer lesion*, *cervical cancer*. Adapun kriteria inklusi yaitu artikel jurnal berbahasa inggris dengan *full text* yang dipublikasi dari tahun 2019 – 2024 dan berada di bidang kedokteran. Selain itu, desain studi yang menjadi target telaah yaitu *studi cross sectional*, *survey*, kohort dan *case control*. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu artikel berbentuk selain artikel pada jurnal serta artikel dengan metode meta-analisis dan *literature review*. Dari 357 artikel yang teridentifikasi berdasarkan kata kunci, hanya 17 artikel yang ditelaah pada tinjauan literatur ini.

Hasil Dan Pembahasan

Artikel pada tinjauan literatur ini dikumpulkan melalui penelusuran pada *database Science Direct, ProQuest dan Scopus* menggunakan kata kunci *risk factors, recurrence, precancer lesion, cervical cancer*. Sebanyak 357 artikel yang teridentifikasi kemudian memasuki proses screening sehingga didapatkan 35 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Proses selanjutnya yaitu seleksi berdasarkan akses terhadap *full text* dan duplikasi. Berdasarkan proses tersebut diketahui 3 artikel tidak *open access* dan 3 artikel merupakan duplikasi sehingga didapatkan 29 artikel yang *eligible*. Tahap terakhir yaitu telaah singkat pada abstrak dengan hasil mengeluarkan 12 artikel karena 9 artikel tidak membahas faktor risiko kekambuhan, 1 artikel merupakan *literature review*, 1 artikel membahas efikasi vaksin dan 1 artikel hanya spesifik pada perempuan menopause. Alur penelusuran dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1 Alur Penelusuran Literatur

Pada tahap akhir didapatkan 17 artikel yang kemudian diekstraksi untuk memberikan tinjauan literatur secara singkat. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 1

Tabel 1 Hasil Penelusuran Literatur

No	Penulis	Judul	Hasil Penelitian
1	Bogani G, Pinelli C, Chiappa V, Martinelli F, Lopez S, Ditto A, et al	<i>Age-specific predictors of cervical dysplasia recurrence after primary conization: Analysis of 3,212 women</i> (Bogani et al., 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Infeksi <i>HPV</i> pasca konisasi berkorelasi dengan kekambuhan <i>CIN2</i> ($HR=16,69$; $95\% CI=8,20-33,9$). • <i>HPV16/18</i> dapat meningkatkan risiko kekambuhan lesi prakanker serviks (<i>r-CIN2+</i>) pada perempuan usia 25 tahun (nilai $p=0.031$)

2	Lu J, Han S, Li Y, Na J, Wang J. A	<i>A study on the correlation between the prognosis of HPV infection and lesion recurrence after cervical conization</i> (Lu et al., 2023)	<ul style="list-style-type: none"> • Probabilitas kekambuhan lebih tinggi pada pasien yang terinfeksi HPV dengan <i>genotype</i> yang sama pada sebelum dan sesudah pengobatan ($p < 0,05$).
3	Kamio M, Yanazume S, Togami S, Kobayashi H	<i>Association Between Positive Human Papillomavirus Status After Conization and Disease Recurrence in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3</i> (Kamio et al., 2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Terdapat hubungan yang signifikan antara HPV pasca konisasi dengan kekambuhan lesi prakanker. • <i>Recurrence rate</i> cenderung lebih tinggi pada perempuan dengan hasil HPV-<i>positive</i> setelah tindakan konisasi (21,4% vs 1,3%, $p < 0,05$).
4	Ikeda M, Mikami M, Yasaka M, Enomoto T, Kobayashi Y, Nagase S, et al.	<i>Association of menopause, aging and treatment procedures with positive margins after therapeutic cervical conization for cin 3: A retrospective study of 8,856 patients by the Japan society of obstetrics and gynaecology</i> (Ikeda et al., 2021)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Recurrence rate</i> lebih rendah pada penggunaan konisasi laser. • Peningkatan usia merupakan faktor risiko terhadap kekambuhan pada pasien dengan hasil <i>margin</i> positif yang tidak mendapatkan pengobatan lanjutan.
5	Pambinkavil R, Thomas A, Thomas DS, Thomas V, Chandy RG, Daniel S, et al.	<i>Factors Predicting Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia after Excisional Procedure-A 10-year Experience from A Tertiary Care Center</i> (Pambinkavil et al., 2023)	<ul style="list-style-type: none"> • Sebanyak 15,4% perempuan pada studi mengalami kekambuhan lesi prakanker serviks. • Perempuan dengan hasil HIV-<i>positive</i> memiliki risiko yang lebih tinggi untuk menderita kekambuhan lesi prakanker serviks ($HR = 2,8$; 95% $CI = 0,93 - 8,5$; $P=0,009$).
6	Agarossi A, Delli Carpini G, Sopracordevole F, Serri M, Giannella L, Gardella B, et al	<i>High-risk HPV positivity is a long-term risk factor for recurrence after cervical excision procedure in women living with HIV</i> (Agarossi et al., 2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Kekambuhan lesi prakanker serviks ditemukan pada 21,4% perempuan dengan HIV. • Usia ≥ 41 tahun ($RR 4,15$; 95% $CI = 2,01 - 8,58$; $P < 0,001$) dan hasil HR-HPV positif ($RR= 5,18$; 95% $CI=2,12 - 12,67$, $P < 0,01$) secara signifikan berisiko tinggi terhadap kejadian kekambuhan.
7	Iacobone AD, Radice D, Sandri MT, Preti EP, Guerrieri ME, Urbinati AMV, et al	<i>Human papillomavirus same genotype persistence and risk of cervical intraepithelial neoplasia 2+ recurrence</i> (Iacobone et al., 2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Infeksi HPV yang persisten pasca pengobatan merupakan factor predictor terhadap kekambuhan lesi prakanker serviks menjadi CIN2+.
8	Alder S, Megyessi D, Sundström K, Östensson E, Mints M, Belkić K, et al.	<i>Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of the risk of recurrent disease—a 16-year follow-up study</i> (Alder et al., 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Dalam 16 tahun pengamatan sebanyak 11,5% pasien mengalami kekambuhan lesi prakanker serviks. • Faktor risiko kekambuhan yaitu perempuan dengan hasil margin positif atau uncertain ($HR= 2,67$; 95% $CI=1,81 - 3,93$) (Alder et al., 2020), perempuan yang memiliki komorbid ($HR= 2,23$; 95% $CI=1,36 - 3,66$) (Alder et al., 2020) dan perempuan dengan riwayat konisasi ($HR=2,29$; 95% $CI=1,08 - 4,87$) setelah dikontrol dengan <i>confounder</i>

9	Fernández-Montolí ME, Tous S, Medina G, Castellarnau M, García-Tejedor A, de Sanjosé S	<i>Long-term predictors of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia 2–3 after treatment with a large loop excision of the transformation zone: a retrospective study</i> (Fernández-Montolí et al., 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Faktor risiko kekambuhan lesi prakanker yaitu status margin positif, usia > 35 tahun, hasil pemeriksaan HPV pertama pasca LETZ positif, dan paritas < 4.
10	Maina D, Chung MH, Temmerman M, Moloo Z, Wawire J, Greene SA, et al.	<i>P16 expression and recurrent cervical intraepithelial neoplasia after cryotherapy among women living with HIV</i> (Maina et al., 2023)	<ul style="list-style-type: none"> • Kemunculan <i>p16 protein</i> dan <i>surrogate marker</i> untuk <i>HR-HPV</i> tidak berhubungan dengan kekambuhan pada <i>CIN2+</i> (<i>HR</i>=1,35; 95% <i>CI</i>=0,76–2,40).
11	Ge Y, Liu Y, Cheng Y, Liu Y.	<i>Predictors of recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization</i> (Ge et al., 2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Sebanyak 21,69% dari 415 subjek studi mengalami kekambuhan pasca pengobatan. • Faktor yang berhubungan dengan kekambuhan yaitu Riwayat kelahiran kurang bulan (<i>HR</i>=4,5; 95% <i>CI</i>: 1,59 – 12,75, <i>P</i><0,05), hasil margin positif (<i>HR</i>=2,1, 95% <i>CI</i>: 1,31– 3,49, <i>P</i><0,05), dan riwayat penyakit komplikasi (<i>HR</i>=3,5, 95% <i>CI</i>: 1,9 – 6,4, <i>P</i><0,05). • Ukuran <i>cone</i> (kedalaman > 0,5 cm merupakan faktor protektif terhadap kekambuhan.
12	Belkić K, Andersson S, Alder S, Mints M, Megyessi D	<i>Predictors of treatment failure for adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: Up to 14 years of recorded follow-up</i> (Belkić et al., 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • Sebesar 14,3% dari 84 subjek mengalami kekambuhan lesi prakanker serviks. • Hasil HPV18 positif merupakan predictor yang kuat pada kekambuhan (<i>P</i><0,005) setelah dikontrol usia saat pengobatan dan hasil <i>cytology abnormal</i>.
13	Ding T, Li L, Duan R, Chen Y, Yang B, Xi M	<i>Risk factors analysis of recurrent disease after treatment with a loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia</i> (Ding et al., 2023)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Recurrent rate</i> lesi prakanker serviks sebesar 6,1%. • Faktor risiko kekambuhan yaitu Infeksi <i>HR-HPV</i> (<i>HR</i>=12,09; 95% <i>CI</i>=7,78 – 18,79), <i>margin status</i> (<i>HR</i>= 6,48; 95% <i>CI</i>=4,75–8,84), <i>baseline diagnosis</i> (<i>HR</i>=1,45; 95% <i>CI</i>=1,08–1,95), merokok (<i>HR</i>= 3,17; 95% <i>CI</i>=2,27 – 4,43), dan kondisi <i>immunosuppression</i> (<i>HR</i>=1,96; 95% <i>CI</i>= 1,33 – 2,91). • Infeksi HPV16 (<i>HR</i>=3,61; 95% <i>CI</i>=2,43 – 5,37), HPV33 (<i>HR</i>=2,62; 95% <i>CI</i>=1,12 – 6,12), dan HPV52 (<i>HR</i> 1,61; 95% <i>CI</i>=1,02 – 2,55) berisiko tinggi terhadap kekambuhan.
14	Bittencourt DD, Zanine RM, Sebastião APM, Ribas CM	<i>Risk Factors for Persistence or Recurrence of High-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesions</i> (Bittencourt et al., 2023)	<ul style="list-style-type: none"> • Sebesar 14,3% dari 264 pasien yang diamati menderita kekambuhan lesi prakanker serviks. • Berdasarkan hasil analisis Multiple Logistic Regression diketahui bahwa hasil endocervical margins positif merupakan factor risiko kekambuhan. • Tidak ada hubungan antara ukuran lesi berdasarkan hasil kolposkopi, usia, jenis pengobatan atau hasil pemeriksaan p16/Ki-67 dan hasil immunomarker dengan kekambuhan.

15	Zeng Y, Jiang T, Zheng Y, Yang J, Wei H, Yi C, et al	<i>Risk factors predicting residual lesion in subsequent hysterectomy following cold knife conization (CKC) for high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)</i> (Zeng et al., 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • Sebesar 14,1% dari 740 perempuan yang diamati menderita kekambuhan. • Faktor risiko kekambuhan: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Positive margin ($OR=4,01$; 95% $CI=2,5-6,3$; $P < 0,001$). ✓ HPV16/18 infection ($OR= 2,8$; 95% $CI= 1,7 - 4,6$; $P < 0,001$). (Zeng et al., 2022) ✓ Multiple HR-HPV infection ($OR=1,8$; 95% $CI=1,1-2,9$; $P < 0,014$).
16	Kulkarni A, Covens A, Durand N, Ghorab Z, Gien LT, Osborne R, et al	<i>Role of HPV in the Prediction of persistence/Recurrence After Treatment or Cervical Precancer</i> (Kulkarni et al., 2023)	<ul style="list-style-type: none"> • Hasil Penelitian menunjukkan bahwa <i>recurrence rate</i> sebesar 11,3%. • Hasil HPV positif ($OR = 22,0$) dan hasil margin positif ($OR = 3,7$) berhubungan dengan kekambuhan lesi prakanker serviks.
17	Bogale AL, Teklehaymanot T, Ali JH, Kassie GM, Medhin G	<i>The Recurrence of Cervical Precancerous Lesion Among HIV Positive and Negative Ethiopian Women After Cryotherapy: A Retrospective Cohort Study</i> (Bogale et al., 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Recurrence rate</i> sebesar 15,7%. • Penggunaan kortikosteroid jangka Panjang merupakan factor predictor kekambuhan paling signifikan ($HR = 7,82$, 95% $CI = 1,04 - 58,75$; $P = 0,046$). • Kekambuhan lebih tinggi terjadi pada perempuan usia > 39 tahun ($HR=11,94$; 95% $CI= 1,07 - 133,04$; $P = 0,04$).

Diskusi

Berdasarkan bukti ilmiah, para ahli sepakat bahwa kanker serviks merupakan akhir dari infeksi *hr-HPV* namun jika diketahui pada tahap lesi prakanker maka kejadian kanker serviks dapat dicegah. Mengacu pada rekomendasi WHO, maka penanganan yang dapat diberikan pada lesi prakanker serviks yaitu tindakan operatif (pengangkatan sel) maupun upaya penghancuran sel. Kedua upaya tersebut cukup efektif dalam menghilangkan lesi prakanker serviks dengan tingkat kesembuhan lebih dari 90% (World Health Organization, 2020).

Meskipun telah dinyatakan sembuh, perempuan dengan riwayat lesi prakanker serviks harus melakukan pemeriksaan secara berkala. Hal tersebut didasari atas fakta bahwa lesi prakanker serviks yang telah ditangani dapat muncul kembali atau disebut dengan kekambuhan. Berdasarkan keseluruhan literatur yang ditinjau, diketahui bahwa tingkat kekambuhan atau *recurrence rate* lesi prakanker serviks berkisar antara 6,1% hingga 21,69% (Alder et al., 2020; Belkić et al., 2022; Bittencourt et al., 2023; Bogale et al., 2022; Ding et al., 2023; Ge et al., 2021; Kulkarni et al., 2023; Pambinkavil et al., 2023; Zeng et al., 2022). Lebih dari 50% kekambuhan terjadi kurang dari dua tahun pasca pengobatan lesi prakanker serviks (Fernández-Montolí et al., 2020).

Adapun faktor yang dinilai sebagai faktor risiko kekambuhan yaitu infeksi *HPV* tipe *high risk (hr-HPV) genotype* 16,18,33 dan 52 pasca pengobatan, usia >35 tahun, hasil margin positif pada pemeriksaan sel yang diambil saat pengobatan, status *HIV* positif, riwayat persalinan kurang bulan, adanya komorbid, paritas <4 dan perilaku merokok berisiko lebih dari dua kali terhadap kekambuhan lesi prakanker serviks.

Dari keseluruhan faktor yang ditemukan pada literatur, hanya beberapa faktor saja yang berhubungan sangat signifikan dengan kekambuhan. Perempuan dengan hasil *margin* positif memiliki risiko kekambuhan dua hingga empat kali lebih besar

dibandingkan perempuan dengan hasil margin negative (Alder et al., 2020; Ding et al., 2023; Fernández-Montolí et al., 2020; Ge et al., 2021; Zeng et al., 2022). Hasil margin positif menandakan adanya kegagalan pengobatan (Alder et al., 2020; Fernández-Montolí et al., 2020). Lesi dapat muncul kembali dengan derajat yang sama atau bahkan dapat lebih parah. Dalam hal ini maka sangat jelas bahwa pemeriksaan berkala dan rutin sangat dibutuhkan.

Faktor risiko lainnya yaitu infeksi *hr-HPV*. Berdasarkan literatur yang ditelaah diketahui bahwa *hr-HPV genotype* 16,18,33 dan 52 ditemukan pada kasus kekambuhan. Risiko kekambuhan lebih besar pada perempuan yang terinfeksi *hr-HPV genotype* yang sama antara sebelum dan setelah pengobatan. Untuk itu, sangat penting menghindari perilaku seks berisiko pasca pengobatan. Selain itu penggunaan kondom juga sangat penting sebagai pencegahan infeksi *hr-HPV* pada perilaku seks berisiko.

Seperti kasus infeksi pada umumnya, keterlibatan sistem imun juga sangat berpengaruh pada kekambuhan lesi prakanker serviks. Adanya penurunan sistem imun seperti pada perempuan dengan HIV meningkatkan risiko infeksi *hr-HPV* secara persisten. Sehingga meskipun telah mendapatkan pengobatan, risiko kekambuhan lesi prakanker serviks masih cukup tinggi. Terlebih pada perempuan dengan HIV yang berusia lebih dari 40 tahun yang diperkirakan empat kali lebih berisiko untuk mengalami kekambuhan. Secara keseluruhan kekambuhan pada perempuan dengan HIV mencapai 21,4% (Agarossi et al., 2021; Pambinkavil et al., 2023).

Dengan diketahuinya agen penyebab dan perjalanan penyakitnya, serta faktor risiko kekambuhan maka sesungguhnya kanker serviks dapat dicegah. Penggunaan kondom, menghindari perilaku seks berisiko, serta melakukan vaksinasi merupakan contoh pencegahan primer terhadap infeksi *hr-HPV*. Bagi perempuan yang telah melakukan kontak seksual maka perlu dilakukan pemeriksaan rutin pada serviks. Upaya tersebut bertujuan agar keberadaan lesi prakanker serviks akibat infeksi persisten dari *hr-HPV* diketahui sedini mungkin sehingga dapat dilakukan pengobatan untuk mencegah terjadinya kanker invasif. Selain itu pemeriksaan rutin pasca pengobatan juga perlu ditingkatkan mengingat angka kekambuhan yang cukup tinggi terutama pada perempuan dengan faktor risiko yang disebutkan dalam telaah literatur ini (Radosevich, 2012).

Kesimpulan

Berdasarkan keseluruhan literatur yang ditinjau diketahui bahwa *recurrence rate* dari kekambuhan lesi prakanker serviks masih cukup tinggi. Adapun faktor risiko terhadap kekambuhan berdasarkan literatur yang ditinjau yaitu perempuan dengan infeksi *HPV* tipe *high risk (hr-HPV)* pasca pengobatan, usia >35 tahun, hasil margin positif pada pemeriksaan sel yang diambil saat pengobatan, status HIV positif, riwayat persalinan kurang bulan, adanya komorbid, paritas <4 dan perilaku merokok berisiko lebih dari dua kali terhadap kekambuhan lesi prakanker serviks. Meskipun telah mendapatkan pengobatan namun perempuan dengan riwayat lesi prakanker serviks harus melakukan pemeriksaan berkala sebagai upaya pencegahan pada kasus kekambuhan.

Daftar Pustaka

- Agarossi, A., Delli Carpini, G., Sopracordevole, F., Serri, M., Giannella, L., Gardella, B., Maestri, M., Del Fabro, A., Sansone, M., Fallani, M. G., Pieralli, A., Fasolo, M. M., Mazzali, C., & Ciavattini, A. (2021). High-risk HPV positivity is a long-term risk factor for recurrence after cervical excision procedure in women living with HIV. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, *155*(3), 442–449. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13674>
- Alder, S., Megyessi, D., Sundström, K., Östensson, E., Mints, M., Belkić, K., Arbyn, M., & Andersson, S. (2020). Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of the risk of recurrent disease—a 16-year follow-up study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *222*(2), 172.e1-172.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.042>
- Belkić, K., Andersson, S., Alder, S., Mints, M., & Megyessi, D. (2022). Predictors of treatment failure for adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: Up to 14 years of recorded follow-up. *Oncology Letters*, *24*(4), 1–14. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13477>
- Bittencourt, D. D., Zanine, R. M., Sebastião, A. P. M., & Ribas, C. M. (2023). Risk Factors for Persistence or Recurrence of High-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. *Revista Do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, *50*, 1–9. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20233537-en>
- Bogale, A. L., Teklehaymanot, T., Ali, J. H., Kassie, G. M., & Medhin, G. (2022). The Recurrence of Cervical Precancerous Lesion Among HIV Positive and Negative Ethiopian Women After Cryotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Control*, *29*, 1–10. <https://doi.org/10.1177/10732748221129708>
- Bogani, G., Pinelli, C., Chiappa, V., Martinelli, F., Lopez, S., Ditto, A., & Raspagliesi, F. (2020). Age-specific predictors of cervical dysplasia recurrence after primary conization: Analysis of 3,212 women. *Journal of Gynecologic Oncology*, *31*(5), 1–8. <https://doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e60>
- Ding, T., Li, L., Duan, R., Chen, Y., Yang, B., & Xi, M. (2023). Risk factors analysis of recurrent disease after treatment with a loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, *160*(2), 538–547. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14340>
- Fernández-Montolí, M. E., Tous, S., Medina, G., Castellarnau, M., García-Tejedor, A., & de Sanjosé, S. (2020). Long-term predictors of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia 2–3 after treatment with a large loop excision of the transformation zone: a retrospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *127*(3), 377–387. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15996>
- Ge, Y., Liu, Y., Cheng, Y., & Liu, Y. (2021). Predictors of recurrence in patients with highgrade cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization. *Medicine (United States)*, *100*(27), 1–6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026359>

- Iacobone, A. D., Radice, D., Sandri, M. T., Preti, E. P., Guerrieri, M. E., Urbinati, A. M. V., Pino, I., Franchi, D., Passerini, R., & Bottari, F. (2021). Human papillomavirus same genotype persistence and risk of cervical intraepithelial neoplasia 2+ recurrence. *Cancers*, *13*(15), 1–12. <https://doi.org/10.3390/cancers13153664>
- Ikeda, M., Mikami, M., Yasaka, M., Enomoto, T., Kobayashi, Y., Nagase, S., Yokoyama, M., & Katabuchi, H. (2021). Association of menopause, aging and treatment procedures with positive margins after therapeutic cervical conization for cin 3: A retrospective study of 8,856 patients by the Japan society of obstetrics and gynecology. In *Journal of Gynecologic Oncology* (Vol. 32, Issue 5). <https://doi.org/10.3802/JGO.2021.32.E68>
- Kamio, M., Yanazume, S., Togami, S., & Kobayashi, H. (2021). Association Between Positive Human Papillomavirus Status After Conization and Disease Recurrence in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, *71*(1), 66–71. <https://doi.org/10.1007/s13224-020-01368-8>
- Kulkarni, A., Covens, A., Durand, N., Ghorab, Z., Gien, L. T., Osborne, R., Vicus, D., & Kupets, R. (2023). Role of HPV in the Prediction of Persistence/Recurrence After Treatment for Cervical Precancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, *45*(10), 102171. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2023.06.006>
- Lu, J., Han, S., Li, Y., Na, J., & Wang, J. (2023). A study on the correlation between the prognosis of HPV infection and lesion recurrence after cervical conization. *Frontiers in Microbiology*, *14*(October). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1266254>
- Maina, D., Chung, M. H., Temmerman, M., Moloo, Z., Wawire, J., Greene, S. A., Unger, E. R., Mugo, N., Sakr, S., Sayed, S., & McGrath, C. J. (2023). P16 expression and recurrent cervical intraepithelial neoplasia after cryotherapy among women living with HIV. *Frontiers in Medicine*, *10*(October), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1277480>
- Pambinkavil, R., Thomas, A., Thomas, D. S., Thomas, V., Chandy, R. G., Daniel, S., Peedicayil, A., & Sebastian, A. (2023). Factors Predicting Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia after Excisional Procedure-A 10-year Experience from A Tertiary Care Center. *Journal of SAFOG*, *15*(4), 404–408. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-2270>
- Perkins, R. B., Guido, R. S., Castle, P. E., Chelmow, D., Einstein, M. H., Garcia, F., Huh, W. K., Kim, J. J., Moscicki, A. B., Nayar, R., Saraiya, M., Sawaya, G. F., Wentzensen, N., & Schiffman, M. (2020). 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, *24*(2), 102–131. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000525>
- Radosevich, J. A. (2012). HPV and cancer. *HPV and Cancer*, *9789400754*, 1–198. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-5437-9>
- Sales, K. J. (2014). Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Cancer and Inflammation Mechanisms: Chemical, Biological, and Clinical Aspects*, February 2003, 165–180. <https://doi.org/10.1002/9781118826621.ch12>

- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Suwartono, H., & Andrijono. (2020). Efficacy of Trichloroacetic Acid (TCA) Compared to Cryotherapy in Treating Patients with Positive IVA Result. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*, 8(4), 249–253. <https://doi.org/10.32771/inajog.v8i4.1382>
- World Health Organization. (n.d.). *Cardiovascular Diseases*. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
- World Health Organization. (2020). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem and its associated goals and targets for the period 2020 – 2030. In *United Nations General Assembly* (Vol. 2, Issue 1).
- Zeng, Y., Jiang, T., Zheng, Y., Yang, J., Wei, H., Yi, C., Liu, Y., & Chen, K. (2022). Risk factors predicting residual lesion in subsequent hysterectomy following cold knife conization (CKC) for high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). *BMC Women's Health*, 22(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01939-z>