

## Ekspresi Antibodi Terhadap Human Papilloma Virus Type 16 pada Karsinoma Serviks

Neni Wahyu Hastuti

*SMF Patologi Anatomi, RS. R. Mattaher  
Bagian Patologi Anatomi, PSPD Universitas Jambi*

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Virus Human Papilloma adalah virus yang dapat menimbulkan kanker serviks. HPV tipe 16 adalah jenis virus yang sering dijumpai pada kanker serviks invasif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi antibodi terhadap human papilloma virus tipe 16 pada karsinoma serviks.

#### Metode

Pada penelitian ini dilakukan potong lintang terhadap 34 kasus karsinoma serviks (21 karsinoma sel skuamous, 5 karsinoma undifferentiated, 4 adenokarsinoma, 2 karsinoma adenoskuamous, dan 2 karsinoma insitu) yang diwarnai dengan antibody primer Papilloma virus tipe 16 (HPV-16), Monoklonal, Mouse IgG2a [CaamVir-1], Supersensitive, Cat No. AM362-5M, Biogenex.

#### Hasil

Reaksi HPV-16 dijumpai pada 19 (55,9%) dari 34 kasus kanker serviks dengan rinci: 15 (71,4%) dari 21 kasus karsinoma sel skuamous, 2 (100%) dari 2 kasus karsinoma undifferentiated, 2 (100%) dari 2 kasus karsinoma insitu, 0 (0%) dari 2 kasus karsinoma adenoskuamous, 0 (0%) dari 2 kasus adenokarsinoma. Analisa statistik tampilan HPV-16 positif antara kasus karsinoma skuamous dan karsinoma nonskuamous menunjukkan perbedaan bermakna HPV ( $0,05 < p < 0,1$ ). 13 (76,5%) dari 17 kasus karsinoma skuamous menunjukkan tampilan antibodi pada permukaan atas epitel.

#### Kesimpulan

Tampilan HPV yang paling menonjol adalah pada daerah yang relatif banyak mengandung koilosit.

**Kata kunci:** ekspresi antibodi, HPV-16, karsinoma serviks.

### ABSTRACT

#### Background

Human papilloma virus is a virus that caused cervical cancer. HPV 16 is frequently seen in invasive cervical cancer. This aim of this study is know HPV-16 expression to cervical carcinoma.

#### Methods

We cross-sectionally examined 34 cases of cervical carcinoma (21 squamous cell carcinoma, 5 undifferentiated carcinoma, 4 adenocarcinoma, 2 adenosquamous carcinoma, and 2 carcinoma insitu), that were stained with primary antibody of Papilloma Type 16 (HPV-16), Monoclonal, Mouse IgG2a [CamVir-1], Supersensitive, Cat No. AM362-%M, BioGenex.

#### Results

HPV 16 reactivity was present in 19 (55.9%) of 34 cases of cervical cancers: 15 (71.4%) of 21 squamous cell carcinomas, 2 (100%) of 2 undifferentiated carcinomas, 2 (100%) of 2 carcinoma insitu, 0 (0%) of 2 adenosquamous carcinoma, 0 (0%) of 2 adenocarcinoma. Statistic analysis of positive HPV-16 expression between squamous cell carcinoma and non-squamous cell carcinoma showed significant differences ( $0.05 < p < 0.1$ ). 13 (76.5%) of 17 cases squamous carcinoma showed the expression in the upper layer of surface epithelium.

#### Conclusion

The most prevalence expressions of HPV were in the area that contain relatively lot of koilocytes.

**Key words :** HPV-16 expressions, carcinoma cervix.

**PENDAHULUAN**

Di seluruh dunia kejadian karsinoma serviks merupakan nomor dua terbesar dari seluruh keganasan pada wanita. Pada negara berkembang karsinoma serviks merupakan urutan pertama, sedang pada negara yang sudah maju merupakan urutan ke sepuluh. Karsinoma serviks merupakan proses keganasan yang terbanyak pada wanita Indonesia.

Data Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia, Direktorat Jendral Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Yayasan Kanker Indonesia pada tahun 1997 di Indonesia menunjukkan jumlah penderita karsinoma serviks di Medan 8,4%, Padang 6,8%, Palembang 14,6%, Bandung 12,5%, Semarang 18,8%, Yogyakarta 9,8%, Solo 15,7%, Malang 31,8%, Surabaya 27,8%, Denpasar 14%, Manado 30%, Jakarta 17,8% dari seluruh kasus kanker yang ada.<sup>1</sup> Di Amerika Serikat tiap tahun terdiagnosa 10.370 kasus baru, disamping terdiagnosa lebih dari 500.000 kasus karsinoma insitu.<sup>2</sup>

Penyebab terjadinya keganasan diantaranya adalah: disfungsi imun dari host, infeksi,<sup>3</sup> seperti Human Papilloma Virus (HPV). Penelitian telah mengidentifikasi sedikitnya 90 genotype HPV yang menginfeksi kulit dan mukosa genital dan non genital.<sup>4</sup> HPV yang menginfeksi serviks pada manusia dibagi atas 2 kelompok, yaitu : (1) Tipe resiko rendah HPV 6b dan 11, yang berhubungan dengan SIL grade rendah, dan tidak dijumpai pada kanker invasif; (2) Tipe resiko tinggi terutama HPV tipe 16 dan 18, yang dijumpai pada 50-80% pada kasus SIL dan lebih dari 90% pada kanker invasif. Perbedaan antara ke 2 tipe ini adalah bahwa setelah menginfeksi, HPV tipe resiko rendah bertahan sebagai episom DNA diluar kromosom sedang genome HPV tipe resiko tinggi akan berpadu (integrasi) didalam DNA sel tuan rumah.<sup>3</sup>

Pada manusia, infeksi HPV selalu membentuk kutil yang bervariasi, contohnya: papilloma pada kulit atau pada organ anogenital. Diantara sub tipe-sub tipe HPV yang sudah teridentifikasi, HPV tipe 16 dan 18 yang mempunyai aktivitas tumorigenik paling kuat, dan digolongkan pada kelompok HPV 'resiko tinggi'.<sup>4</sup> HPV merupakan kelompok virus yang heterogenus yang terdiri dari dua rantai DNA berbentuk lingkaran tertutup. Genom virus ini

menyandi 6 jenis protein yang berperan penting dalam menimbulkan kanker, antara lain E1, E2, E3, E4, E6, E7 yang berfungsi sebagai protein-protein pengatur, dan 2 jenis protein lain L1, L2, yang merupakan kapsid virus. Onkoprotein E6 dan E7 HPV 16 secara bebas merangsang jumlah dan instabilnya struktur khromosom. E6 dari HPV resiko tinggi mempercepat degradasi dari prototeosom p53, sedang E7 dari HPV beresiko tinggimengikat dan mendegradasi protein tumor suppressor pRB retinoblastoma.<sup>5</sup> Pada manusia dan hewan, pembelahan sel diatur oleh dua protein yaitu Rb dan p53. Sampai saat ini diketahui terdapat dua gen didalam HPV, yaitu gen E6 dan E7. Di samping E6 dan E7 Li juga menyebutkan E5 dari HPV resiko tinggi, mempunyai aktivitas pengtransformasi.<sup>4,6,7</sup> Gene E6 dan E7 ini dapat menghasilkan protein yang akan melekat pada Rb dan p53 dan memblokir kerja kedua protein tersebut dalam mengatur pembelahan sel.<sup>8</sup> Oleh karena E7 berikatan dan menginaktifkan protein Rb sedang E6 mengikat dan mendegradasi p53, maka hilangnya fungsi TP53 dan gene Rb akan menyebabkan terhalangnya apoptosis sehingga pertumbuhan sel akibat kerusakan DNA tidak dapat disensor.<sup>3</sup> Kompleks E6 berikatan dengan produk p53 yang berasal dari kromosom 17. Selanjutnya terbentuk kompleks ubiquitin yang mendegradasi protease. Hilangnya regulasi p53 mengakibatkan transformasi sel dan masuknya kedalam replikasi sel walaupun DNA hancur. Sel yang tidak mampu untuk meningkatkan regulasi ekspresi gen p53 ini akan masuk kesiklus sel G1-S.<sup>3,4</sup> E7 meningkatkan regulasi transkripsi dari protein pertumbuhan dan siklin, yang juga mengatur masuknya sel kedalam siklus replikasi sel G1-S. Ekspresi HPV tipe 16 sebagai E6 dapat menyebabkan sel-sel epitel payudara pada manusia, menjadi tidak mati (immortal). E6 HPV-16 juga menghambat diferensiasi sel-sel keratinosit yang dirangsang oleh serum dan kalsium.<sup>4</sup>

HPV menginfeksi lapisan sel basal. Lapisan basal mengandung sel-sel pluripoten-sial yang merupakan sel-sel tidak berdiferensiasi. Sel-sel yang terinfeksi oleh HPV ini akan terus hidup dan tidak mati, sehingga hal ini akan menjurus pada kanker serviks. Pada waktu HPV-16 menginfeksi, sel-sel terus menerus membelah dan sifatnya tetap sebagai populasi pluripoten-sial (undifferentiated), tapi mendorong masuk ke dalam lapisan epitel superfisial.

Infeksi terhadap sel epitel dapat terjadi ketika HPV berikatan dengan sel tidak berdiferensiasi, mungkin melalui reseptor yang terdapat pada keratinosit basal. Indra melaporkan bahwa virus tidak termetilasi episomal (episomal unmetilated virus) menunjukkan ekspresi E6/E7 lebih tinggi dibandingkan dengan virus termetilasi episomal (episomal methylated). Terkait dengan cara infeksi sel virus HPV 16 pada sel, virus dapat berintegrasi tidak termetilasi dan berintegrasi termetilasi. Dengan progresi tumor, bentuk terintegrasi jelas akan meningkat dengan menurunnya bentuk episomal. Metilasi dari promoter/enhancer secara perlahan-lahan akan menurun dengan berkembangnya tumor dan berhubungan terbalik dengan integrasi.<sup>9</sup> Bila serviks terpaparnya dengan HPV dapat menimbulkan kanker. Hal ini disebabkan oleh karena kemungkinan variasi genetik HPV dan variasi genetik penderita sendiri dapat menimbulkan kanker pada diri sendiri, tetapi tidak pada orang lain.<sup>10</sup>

Di samping HPV, faktor resiko terbesar untuk terjadinya kanker serviks adalah merokok. Seseorang yang telah terpapar dengan HPV dan juga perokok, kemungkinan untuk menderita dysplasia menjadi jauh lebih besar. Pada seseorang yang telah menderita dysplasia penghentian merokok dapat mengurangi kemungkinannya mendapat dysplasia yang datang kembali setelah pengobatan.<sup>3,10</sup> Prognosa jelek akibat merokok juga terlihat pada tumor dengan HPV negatif. Hal ini disebabkan oleh karena mutasi p53 lebih sering dijumpai pada pengguna-pengguna tembakau.<sup>3</sup> Menetapnya infeksi HPV resiko tinggi, merupakan faktor resiko terbesar untuk terjadinya keganasan genital misalnya karsinoma sel skuamous, atau yang kurang sering adenokarsinoma serviks.<sup>3</sup> Meskipun akhir-akhir ini diperkenalkan vaksin profilaktis untuk mencegah kanker serviks, namun diperlukan juga terapi. Untuk maksud ini pemeriksaan E6 dan E6AP perlu dipertimbangkan setelah lebih dahulu diketahui penyebabnya dengan pemeriksaan IHC HPV-16.<sup>1</sup>

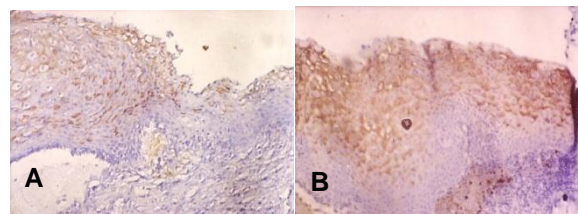
Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan tampilan HPV-16 terhadap karsinoma serviks.

**METODE PENELITIAN**

Blok parafin dari 34 kasus lesi-lesi serviks (21 karsinoma sel skuamous, 5 karsinoma undifferentiated, 4 adenokarsinoma, 2 karsinoma

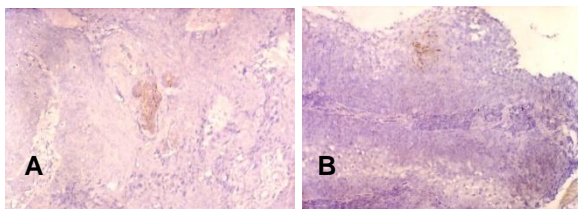
adenoskuamous, dan 2 karsinoma insitu). Seluruh sediaan dipotong dengan ketebalan 3-5 mikron, dan diletakkan di atas kaca objek OptiPlus™ Positive-Charged Barriers Slides (full test area), BioGenex Cat. No. XT012-SL, diwarnai dengan antibodi primer Papillomavirus tipe 16 (HPV-16), Monoklonal, Mouse IgG<sub>2a</sub> [CamVir-1], Supersensitive, Cat No. AM362-5M, BioGenex. Sediaan dibaca dengan menggunakan light microscope Olympus BHT, Tokyo, Japan. Antibodi dinyatakan positif (+) bila terdapat butir-butir halus berwarna coklat di dalam sitoplasma, dan negatif (-) bila tidak terdapat butir-butir halus berwarna coklat di dalam sitoplasma.

Tampilan antibodi terhadap HPV positif kuat pada sel epitel skuamous dari karsinoma sel skuamous diferensiasi baik, sebagai terlihat dalam gambar 1.



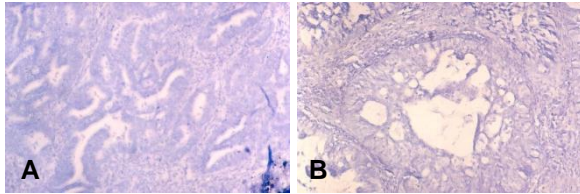
Gambar 1. A. Tampilan antibodi terhadap HPV positif kuat (x20) pada bagian atas permukaan epitel karsinoma sel skuamous; B. Tampilan antibodi terhadap HPV positif kuat (x40) pada bagian atas permukaan epitel karsinoma sel skuamous.

Tampilan antibodi terhadap HPV positif sedang sebagai terlihat dalam gambar 2.



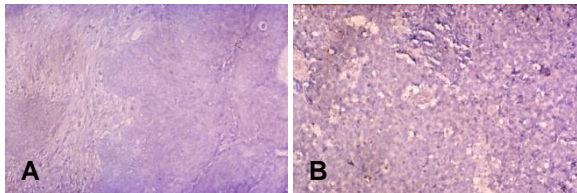
Gambar 2. A. Tampilan antibodi terhadap HPV positif sedang (x20); B. Tampilan antibodi terhadap HPV positif sedang sampai kuat pada kurang dari 25% sel-sel maligna (x40)

Tampilan antibodi terhadap HPV, negatif pada adenokarsinoma sebagai terlihat dalam gambar 3A, dan pada karsinoma adenoskuamous sebagai terlihat dalam gambar 3B.



Gambar 3. A. Tampilan antibodi terhadap HPV, negatif pada adenokarsinoma (x40); B. Tampilan antibodi terhadap HPV, negatif pada karsinoma adenoskuamous (x40)

Tampilan antibodi terhadap HPV, negatif pada karsinoma sel skuamous berdiferensiasi buruk sebagai terlihat dalam gambar 4A, negatif pada karsinoma tidak berdiferensiasi, sebagai terlihat dalam gambar 4B.



Gambar 4. A. Tampilan antibodi terhadap HPV, negatif pada karsinoma sel skuamous berdiferensiasi buruk (x40); B. Tampilan antibodi terhadap HPV, negatif pada karsinoma tidak berdiferensiasi (x40)

**HASIL**

Dari 21 kasus karsinoma sel skuamous, terdapat antibodi HPV pada 15 kasus (71,4g%); dari 5 kasus karsinoma tidak berdiferensiasi, 2 (40%); dari 2 karsinoma insitu, 2 (100%); dari 4 adenokarsinoma, 0 (0%); dari 2 karsinoma adenoskuamous, 0 (%). Dari keseluruhan 34 kasus karsinoma terdapat antibodi pada 19 kasus (55,9%).

Bila karsinoma sel skuamous dan karsinoma insitu digabung sebagai karsinoma sel skuamous, sedang karsinoma undifferentiated, adenokarsinoma, dan karsinoma adenoskuamous sebagai karsinoma nonskuamous, maka antibodi terhadap HPV dijumpai pada 17 dari 23 kasus (73,9%) karsinoma skuamous, dan pada 2 dari 11 kasus (18,2%) karsinoma nonkuamous, dengan perincian seperti dalam tabel.

Diagnosa	Jumlah	Antibodi (+) (%)
Karsinoma sel skuamous	23	17 (73.9%)
Karsinoma nonskuamous	11	2 (18.1%)
Jumlah	34	19 (55.9%)

Karsinoma skuamous lebih sering menunjukkan tampilan HPV positif dibandingkan dengan karsinoma nonskuamous (0,05<p<0,1). Ekspresi antibodi pada karsinoma skuamous umumnya berlokasi pada permukaan atas epitel skuamous (gambar 1, 2). 13 (76,5%) dari 17 kasus karsinoma skuamous yang terdapat antibodinya, menunjukkan tampilan antibodi pada permukaan atas dari permukaan epitel.

**DISKUSI**

Tidak terdapatnya HPV pada 4 kasus adenokarsinoma dan 2 kasus karsinoma adenoskuamous, sesuai dengan yang dilaporkan peneliti terdahulu, yang membedakan dua jenis adenokarsinoma pada serviks yaitu adenokarsinoma jenis endoserviks biasa (AKEB) dan adenokarsinoma jenis gastrik (AKG). Hal ini disebabkan oleh karena sitoplasma lesi keenam kasus tersebut tidak menunjukkan adanya musin. AKEB terdiri dari sel kolumnar tidak mengandung musin, tersusun membentuk tubuler atau cribriform tidak menunjukkan tampilan HPV tetapi tampilan p16<sup>INK4a</sup> positif. AKG dengan sitoplasma pucat atau eosinofilik pucat, batas sel jelas, menunjukkan tampilan HPV tapi p16<sup>INK4a</sup> negatif. AKG merupakan neoplasma dengan HPV resiko tinggi. Uji DNA HPV dan vaksinasi diharapkan dapat mengontrol dan mencegah AK dan KSS, yang keduanya berhubungan dengan HPV resiko tinggi. Pertimbangan dan strategi khusus diperlukan untuk menangani AKG.<sup>7,12</sup>

Namun Callahan melaporkan walaupun adenokarsinoma hanya terjadi pada 12% dari seluruh kanker serviks, tapi DNA HPV dapat dijumpai pada lebih dari 70% adenokarsinoma.<sup>3</sup> Hu X melaporkan positif HPV 16 pada 58,2% kasus karsinoma serviks invasif, dan 36,7% kasus neoplasma intraepitelial serviks.<sup>13</sup> Resiko varian HPV 16 dan HPV 18 berbeda dalam menimbulkan CIN grade tinggi.<sup>14</sup> Dalam penelitian dua dari lima (40%) kasus karsinoma tidak berdiferensiasi menunjukkan ekspresi HPV-16. Sehubungan dengan ini Durst melaporkan keparahan penyakit bahwa pada lapisan basal squamous intraepithelial lesion (SIL) grade rendah dijumpai transkripsi lemah dari gene virus. Intensitas signal ini meningkat dengan bertambahnya diferensiasi sel yang diikuti dengan tingginya kadar replikasi DNA dari HPV.<sup>13</sup>

Ekspresi gene virus ini, bersama dengan tingginya transkripsi pada lapisan epitel terdiferensiasi bagian atas menunjukkan fase produktif dari infeksi virus. Sebaliknya, pada SIL grade tinggi transkripsi virus lebih kuat pada sel-sel basal dan tersebar rata pada seluruh epitel tidak berdiferensiasi. Perbedaan dalam transkripsi virus pada lesi-lesi lapisan basal tersebut menunjukkan perubahan-perubahan pengaturan ekspresi gene virus yang mungkin menyebabkan progresi dari lesi-lesi prakanker.<sup>15</sup>

Infeksi HPV tipe 16 dengan lesi serviks *low grade* akan menunjukkan transkripsi E6 dan E7 yang sangat lemah pada lapisan basal. Ekspresi lebih jelas terlihat pada lapisan dengan diferensiasi baik. Pada daerah ini pada terjadi replikasi DNA virus dengan tingkat yang cukup tinggi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa antibodi pada permukaan epitel tampak menonjol, sedang pada daerah yang kurang atau tidak berdiferensiasi penampilan antibodi ini tidak menonjol. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian terdahulu yang menyatakan transkripsi E6 dan E7 akan tertekan dan permukaan epitel yang tidak berdiferensiasi pada lesi skuamous intraepitelial *high grade*.

Meskipun epitel skuamous merupakan tempat utama terjadinya infeksi, DNA HPV telah dapat diisolasi dari sel-sel reserve dan sel epitel undifferentiated. Yang berpengaruh baik pada komponen skuamous dan kelenjar dari serviks. Hal ini dapat menerangkan hubungan HPV dengan adenokarsinoma dan karsinoma undifferentiated (small cell) dari serviks.

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan ekspresi yang mungkin berhubungan dengan varian dari E6. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ada 3 jenis varian E6: jenis A, B, dan M. Tidak didapatkan perbedaan distribusi pada jenis-jenis karsinoma jenis invasif dan neoplasma intraepitelial serviks. Penilaian klinis maligna (dengan stage FIGO) pada karsinoma serviks invasif makin meningkat dengan urutan M>A>B.<sup>13</sup>

Sangat sedikit yang diketahui tentang relevansi varian HPV 18, meskipun tipe ini merupakan infeksi HPV nomor dua yang paling sering terdeteksi pada kanker serviks, dan merupakan tipe yang paling sering dijumpai pada adenokarsinoma serviks dan lesi-lesi lain diluar karsinoma sel skuamous.<sup>14</sup> Peneliti lain menyatakan bahwa sampai sekarang tidak ada

keterangan yang jelas tentang hubungan histologi tumor dan jenis HPV, tapi terdapat hubungan antara varian HPV 18 tertentu dan jenis histologi spesifik yaitu var-2 dengan karsinoma sel skuamous dan HPV 18 dengan karsinoma small-cell dan adenokarsinoma.<sup>13</sup>

Butir-butir coklat yang dijumpai didalam pembuluh darah dan jaringan stroma, di dalam atau di luar sel-sel limfosit dan makrofag dianggap tidak positif. Melanin, lipofuchsin, hemosiderin, dan bahan-bahan kristalin lain dapat menyulitkan interpretasi. Pigmen endogen bersifat lebih refraktil. Artifak tidak boleh disalah tafsir sebagai antibodi. Tidak cukupnya quenching peroxidase dapat mengakibatkan DAB tertumpuk pada tempat enzim endogen berada. Tapi hal ini mudah dikenal dalam potongan kontrol. Penumpukan pada daerah yang banyak eritrositnya atau daerah peradangan yang banyak mengandung makrofag dan lekosit polimorfonukleus. Warna coklat kotor juga terlihat pada daerah jaringan ikat, dan tempat dimana sel-sel lekat satu dengan lain, misalnya sel-sel plasma dan sel-sel mast yang mengandung banyak antibodi non-spesifik yang berikatan dengan glikoprotein.<sup>14</sup>

## KESIMPULAN

Tampilan antibodi terhadap HPV-16 ditemukan terutama pada karsinoma skuamous. Penelitian lanjutan tentang tampilan HPV-16 pada adenokarsinoma dengan sitoplasma mengandung mucin dan varian E6 pada karsinoma invasif serviks dan neoplasma intraepitelial serviks.

## KEPUSTAKAAN

1. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia, Direktorat Jendral Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Yayasan Kanker Indonesia, Kanker di Indonesia Tahun 1997 Data Histopatologik.
2. Garcia A A: Cervical cancer. University of Southern California, April 17 2002 Apr 17:294. Available from: <http://www.wattpad.com/69835-cervical-cancer>
3. Callahan CM, Vincent AL, Greene JN, Sandin RL. Infections in Oncology. Infectious Causes of Malignancy. [Cited 2012 Feb 27]. Available from: <http://www.moffitt.org/CCJRoot/v6n3/dept8.htm>
4. McIntosh N. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. [Cited 2012 Mar 21].

- Available from: [http://www.reproline.jhu.edu/english/3cc/3refman/cxca\\_hpv1.htm](http://www.reproline.jhu.edu/english/3cc/3refman/cxca_hpv1.htm)
5. Duensing S, Münger K. The Human Papillomavirus Type 16 E6 and E7 Oncoproteins Independently Induce Numerical and Structural Chromosome Instability. *Cancer Res.* 2002;62:7075.
  6. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin. Microbiol. Rev.* 2003;16: 1-17.
  7. Kusanagi Y, Kojima A, Mikami Y, Kiyokawa T, Sudo T, Yamaguchi S, Nishimura R. Absence of High-Risk Human Papillomavirus (HPV) Detection in Endocervical Adenocarcinoma with Gastric Morphology and Phenotype. *Am J Pathol.* 2010;177: 2169-75.
  8. Mikel UV, Editor. *Advanced Laboratory Methods In Histology and Pathology.* Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1994.
  9. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran. *Basic Pathology Basis of Disease 8<sup>th</sup>.* Ed. Philadelphia: Saunders; 2010.
  10. Berumen J, Ordoñez RM, Lazcano E, Salmeron J, Galvan SC, Estrada RA, Yunes E, Garcia-Carranca A, Gonzalez-Lira G, Madrigal-de la Campa A. Asian-American Variants of Human Papillomavirus 16 and Risk for Cervical Cancer: a Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1325-30.
  11. Beaudenon S, Huibregtse JM. HPV E6, E6AP and cervical cancer. *BMC Biochemistry.* 2008, 9 (Suppl 1): S4.
  12. Li S, Labrecque S, Gauzzi MC, Cuddihy AR, Wong A HT, Pellegrini S, Matlashewski GJ, Antonis E Koromilas AE. The human papilloma virus (HPV)-18 E6 oncoprotein physically associates with Tyk2 and impairs Jak-STAT activation by interferon- $\alpha$ . *Oncogene.* 1999;18:5727-37.
  13. Hu X, Pang T, Guo Z, Mazurenko N, Kisseljov F, Pontén J, Nistér M. HPV16 E6 gene variations in invasive cervical squamous cell carcinoma and cancer in situ from Russian patients. *Br J Cancer.* 2001; 84:791-5.e.
  14. Xi LF, Laura A. Koutsky LA, Hildesheim A, et al. Risk for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Associated with Variants of Human Papillomavirus Types 16 and 18. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:4-10.
  15. Dürst M, Gritz D, Schneider A, zur Hausen H. Human papillomavirus type 16 (HPV 16) gene expression and DNA replication in cervical neoplasia: Analysis by in situ hybridization. *Virology.* 1992;189:132-40.