

PERANAN HUMAN PAPILOMA VIRUS DALAM PERKEMBANGAN ADENOKARSINOMA SERVIKS

Rizki Hanriko^{1*}, Krisna Murti², Rizal Sanif³, Muhammad Irsan Saleh⁴

¹Program Studi Doktor Sains Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

²Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

³Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

⁴Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Email Korespondensi: hanrikorizki@gmail.com

Disubmit: 11 Desember 2025

Diterima: 09 Juni 2026

Diterbitkan: 01 Juli 2026

Doi: <https://doi.org/10.33024/mahesa.v6i7.23972>

ABSTRACT

Cervical adenocarcinoma is a subtype of cervical carcinoma with a poor prognosis and is associated with Human Papillomavirus (HPV) infection. HPV contributes to the development of cervical adenocarcinoma through multiple mechanisms, primarily by modulating molecular pathways that regulate cell growth, survival, and immune responses. To analyze the role of HPV in the development of cervical adenocarcinoma by focusing on the molecular mechanisms involved, through a systematic review of previously published studies. The systematic literature review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines. Literature searches were performed in PubMed Central, Google Scholar, and the Wiley Online Library for articles published between 2015 and 2025. The search strategy used combinations of terms related to the disease, exposure, and molecular pathways, connected with Boolean operators (AND/OR) and tailored to each database. A total of 16 articles met the eligibility criteria and were analyzed using a thematic narrative approach. The synthesis findings indicate that the HPV oncoproteins E6 and E7 play central roles in driving malignant transformation by disrupting cell-cycle regulation and DNA repair. In addition, HPV is known to modulate several key signaling pathways—PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK, and Wnt/β-catenin, which contribute to proliferation, invasion, and angiogenesis, inhibit cell death, and promote tumor formation. HPV influences the development of cervical adenocarcinoma through complex interactions involving the E6/E7 oncoproteins, HPV genome integration, and activation of key cellular signaling pathways. Therefore, a deeper understanding of these interactions mechanisms may facilitate the development of more effective, novel molecular therapeutic targets for cervical adenocarcinoma.

Keywords: Cervical Adenocarcinoma, HPV, Molecular Pathways.

ABSTRAK

Adenokarsinoma serviks merupakan salah satu subtipe karsinoma serviks dengan prognosis yang buruk dan berhubungan dengan infeksi Human Papiloma Virus (HPV). HPV berperan dalam terjadinya adenokarsinoma serviks melalui berbagai

mekanisme, terutama memodulasi sejumlah jalur molekular yang mengatur pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan respon imun. Untuk menganalisis peran HPV dalam perkembangan adenokarsinoma serviks berdasarkan mekanisme molekular yang terlibat melalui sistematik review dari berbagai penelitian yang sudah dilakukan. Sistematik literatur review dilakukan dengan mengikuti pedoman PRISMA 2020. Pencarian literatur dilakukan pada basis data PubMed Central, Google Scholar, dan Wiley Library pada artikel yang terbit dalam periode 2015-2025. Kata kunci yang digunakan adalah kombinasi istilah penyakit, paparan, dan jalur molekular yang digabungkan dengan operator Boolean (AND/OR) dan disesuaikan dengan masing-masing database. Sebanyak 16 artikel memenuhi kriteria dan dianalisis secara naratif tematik. Hasil sintesis menunjukkan bahwa oncoprotein HPV E6 dan E7 memainkan peranan sentral dalam mendorong transformasi ke arah keganasan melalui gangguan regulasi siklus sel dan perbaikan DNA. Selain itu, HPV juga diketahui memodulasi beberapa jalur persinyalan utama, yaitu PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK, dan Wnt/ β -catenin yang berkontribusi terhadap proliferasi, invasi, angiogenesis, menghambat kematian sel dan memicu pembentukan tumor. HPV mempengaruhi perkembangan adenokarsinoma serviks melalui interaksi kompleks antara oncoprotein E6/E7, integrasi genom HPV, dan aktivasi jalur-jalur persinyalan seluler kunci. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam terhadap mekanisme interaksi tersebut, dapat membantu pengembangan target terapi molekular baru yang lebih efektif untuk mengatasi adenokarsinoma serviks.

Kata Kunci: Adenokarsinoma Serviks, HPV, Jalur Molecular.

PENDAHULUAN

Karsinoma serviks merupakan salah satu keganasan dengan prevalensi tertinggi di dunia (Fitzmaurice et al., 2019). Berdasarkan data International Agency for Research on Cancer (IARC), pada tahun 2018 diperkirakan terdapat sekitar 570.000 kasus karsinoma serviks dengan 310.000 kematian. Hampir 90% kejadian penyakit ini terjadi di negara berpendapatan menengah ke bawah, dengan insidensi tertinggi dilaporkan di Afrika Sub-Sahara dan Asia Tenggara (Herrington et al., 2018). Hal ini sejalan dengan rendahnya cakupan skrining serta vaksinasi HPV di wilayah tersebut. Di Indonesia, berdasarkan data GLOBOCAN 2020, kanker serviks menempati urutan kedua setelah kanker payudara (17,2%) (Andinata et al., 2023; Paramitha et al., 2025).

Mayoritas kasus karsinoma serviks berhubungan dengan infeksi

human papillomavirus (HPV), terutama genotype dengan risiko tinggi seperti HPV-16 dan HPV-18 (Herrington et al., 2018; Serrano et al., 2018). Berbagai protein onkogen dari HPV, seperti protein E4, E6 dan E7 telah dilaporkan berperan dalam terjadinya koilosisitis dan mendorong transformasi sel melalui inaktivasi protein yang dikode oleh gen TP53 dan RB. Berbagai perubahan ini berujung pada hilangnya control siklus sel dan peningkatan proliferasi sel epitel serviks. Hal ini menjadi dasar terjadinya lesi prakanker hingga kanker invasif (Gilks, 2018; Morgan & Macdonald, 2019; Scarth et al., 2021).

Secara histopatologi, karsinoma serviks didominasi oleh karsinoma sel skuamosa (SCC) dan adenokarsinoma serviks. Karsinoma sel skuamosa merupakan sub tipe terbanyak, mencakup sekitar 75%

kasus dan umumnya berasosiasi erat dengan HPV ($\pm 90-95\%$) (Herrington et al., 2018). Adenokarsinoma serviks merupakan subtype yang meskipun tidak sebanyak SCC, mencakup sekitar 25% kasus, namun memiliki prognosis yang lebih buruk. Hal ini disebabkan karena gejala klinisnya yang kurang khas, sehingga berisiko untuk terlambat untuk terdeteksi (Bryś et al., 2025; Giannella et al., 2022). Selain itu, adenokarsinoma serviks juga memiliki kecenderungan untuk metastasis, rekurensi dan resistensi kemoterapi yang lebih tinggi (J. Qiu et al., 2023). Penelitian terdahulu juga melaporkan adanya peningkatan prevalensi adenokarsinoma serviks invasif, terutama pada populasi wanita yang lebih muda di negara maju, bahkan pada populasi dengan program skrining yang baik (Stolnicu et al., 2019).

Berdasarkan etiologinya, sebagian besar adenokarsinoma serviks bersifat HPV-associated ($\pm 85\%$ kasus). Tipe yang paling sering ditemukan adalah HPV 18, 16 dan 45 (Stolnicu et al., 2019). Hal ini menegaskan bahwa pengaruh HPV pada adenokarsinoma serviks tidak hanya sebatas pada inaktivasi p53 dan pRB, namun juga melibatkan mekanisme lain yang lebih kompleks dan berkontribusi pada progresi tumor. Berbagai penelitian telah melaporkan keterlibatan HPV dalam memodulasi berbagai jalur-jalur molekuler yang mendukung proliferasi, survival sel, invasi dan interaksinya dengan sistem imun pada kanker serviks. Namun demikian, berbagai studi tersebut masih tersebar dan tidak selalu fokus pada karsinoma serviks. Oleh karena itu, systematic literature review ini bertujuan untuk mengintegrasikan bukti yang ada mengenai peran HPV pada karsinoma serviks, khususnya adenokarsinoma serviks dari sisi mekanisme molekuler, sehingga

dapat memperjelas jalur-jalur kunci yang terlibat serta mengidentifikasi celah pengetahuan yang masih perlu diteliti lebih lanjut.

KAJIAN PUSTAKA

Adenokarsinoma serviks merupakan keganasan yang berasal dari sel epitel di kelenjar endoserviks (Herrington et al., 2018). Proporsi penyakit ini mencapai 25% dari seluruh keganasan serviks, dan prevalensinya dilaporkan terus mengalami peningkatan, terutama pada Wanita usia muda di negara maju. Peningkatan ini bahkan terjadi pada populasi dengan program skrining yang sudah berjalan baik. Sebagian besar adenokarsinoma bersifat terkait dengan infeksi HPV (85% kasus), terutama yang melibatkan subtype berisiko tinggi, seperti HPV 16, 18 dan 45 (Schiffman et al., 2023; Stolnicu et al., 2019).

Meskipun infeksi HPV yang persisten merupakan salah satu faktor penyebab utama kanker serviks, infeksi HPV saja tidak cukup untuk menimbulkan kanker. Ada berbagai faktor risiko lain yang turut berkontribusi pada perkembangan kanker serviks. Faktor-faktor tersebut diantaranya adalah koitus atau kehamilan pada usia dini, pergaulan bebas, penggunaan kontrasepsi oral, merokok tembakau dan kondisi higiene genital yang buruk (Bhattacharjee et al., 2022).

Penelitian Molijn dkk. (2016), melaporkan bahwa adenokarsinoma serviks HPV positif, cenderung terjadi pada usia rata-rata yang lebih muda, dengan stadium klinis yang lebih awal dan ekspresi p16 yang lebih tinggi dibanding kasus HPV negatif (Molijn et al., 2016). Pada kelompok ini, HPV 16, 18, dan 45 menyumbang sekitar 90% kasus. Hanya ada satu tipe HPV yang umumnya terdeteksi dalam sel

tumor. Hal ini mengonfirmasi teori "satu virus–satu lesi" dalam karsinogenesis HPV. Menariknya, meskipun pada sebagian besar tahap awal progresi tumor DNA HPV terdeteksi dalam sel tumor, tahap akhir progresi, DNA HPV tidak lagi terdeteksi (Molijn et al., 2016). Hal ini bisa disebabkan oleh beberapa faktor, seperti ketidakstabilan genom dan integrasi genom HPV ke dalam DNA inang (Porter & Marra, 2022).

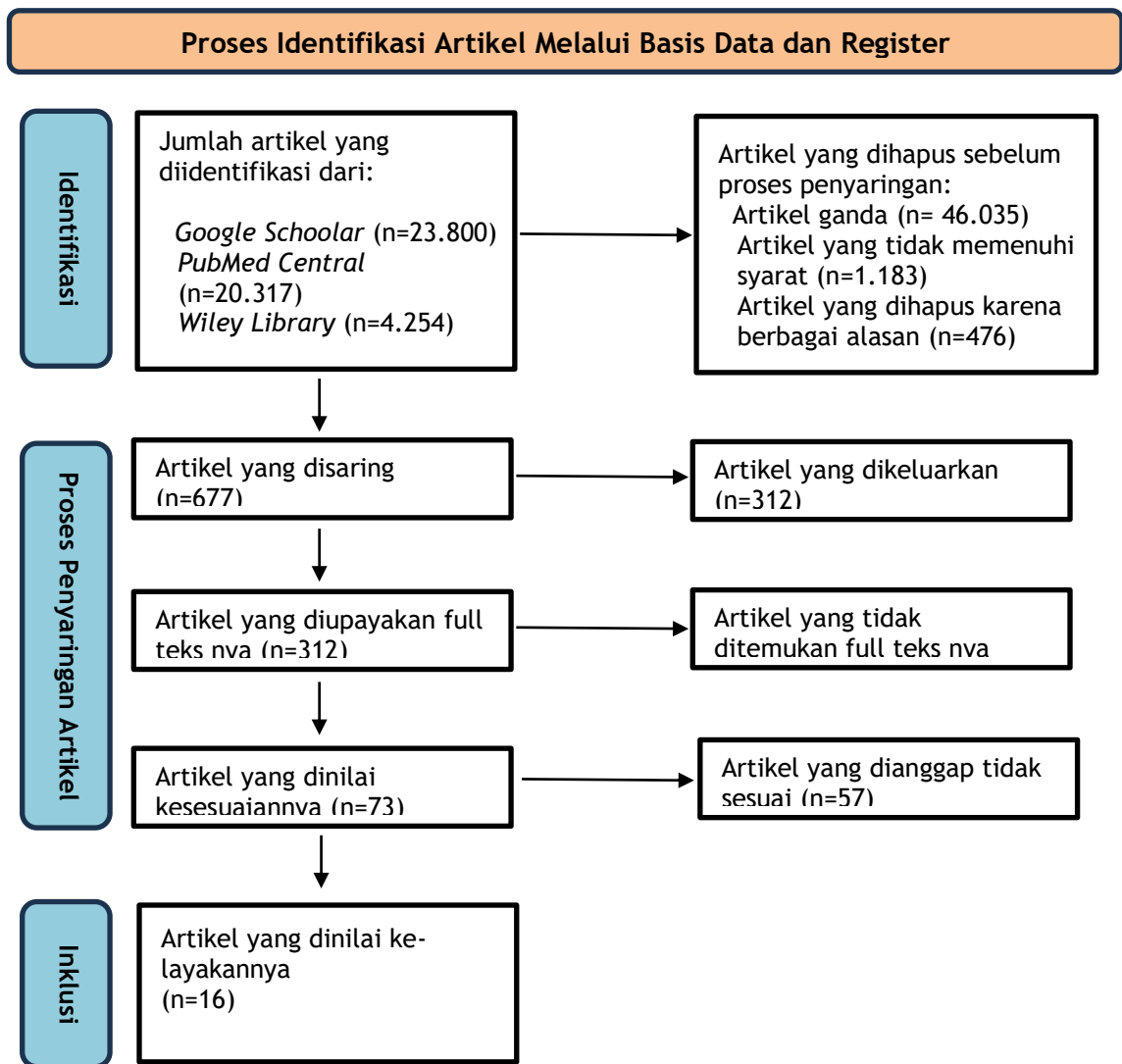
Virus HPV termasuk kedalam famili Papillomaviridae, merupakan virus berukuran kecil (50-55 nm) dengan genom DNA beruntai ganda tak berkapsul (non-enveloped). Genom HPV tersusun atas upstream regulatory region (URR), intergenic noncoding region (NCR) dan delapan protein utama yang dikode oleh gen open reading frames (ORFs). Penamaan ORF disesuaikan dengan perkiraan waktu ekspresinya selama siklus hidup virus, yaitu gen awal (early) terdiri dari E1 - E6 dan gen lambat (late) terdiri dari L1 - L2. HPV dikelompokkan menjadi lima sub-kategori, yaitu α , β , γ , μ , ν , berdasarkan urutan nukleotida dari wilayah ORF L1. Di antara kelima subkategori ini, kelompok α diketahui memiliki efek karsinogenik. Menurut data IARC, HPV16 adalah genotipe yang paling sering terdeteksi pada kasus karsinoma serviks, diikuti oleh HPV18 (Scarth et al., 2021; Serrano et al., 2018).

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan systematic literature review yang menggunakan panduan PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses). Tahapan systematic review yang dilakukan meliputi: (1) penyusunan latar belakang dan tujuan; (2) perumusan pertanyaan penelitian; (3) penelusuran literatur; (4) penetapan kriteria inklusi dan eksklusi; (5) skrining artikel; (6) ekstraksi data; dan (7) sintesis data secara naratif-tematik.

Literatur diperoleh melalui penelusuran pada basis data PubMed Central, Google Scholar dan Wiley Library. Kata kunci yang digunakan adalah kombinasi istilah penyakit, paparan, dan jalur molekular, yaitu: "uterine cervix", "uterine cervix adenocarcinoma", "HPV / human papillomavirus", E5/E6/E7, serta jalur PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK/JNK dan Wnt/ β -catenin. Kata kunci digabungkan dengan operator Boolean (AND/OR) dan disesuaikan dengan masing-masing database.

Artikel yang dicari, merupakan artikel yang berada dalam rentang periode sepuluh tahun terakhir, yaitu 2015-2025. Artikel dimasukkan ke dalam penulisan apabila artikel membahas adenokarsinoma serviks dan keterkaitannya dengan HPV, memuat pembahasan mekanisme molekular terkait HPV pada karsinoma serviks, artikel yang dipublikasikan pada jurnal peer-review journal dan tersedia dalam teks yang lengkap.



Gambar 1. Diagram Alur PRISMA

HASIL PENELITIAN

Literatur review ini dilakukan menggunakan 15 artikel yang dipublikasikan pada kurun waktu 2015-2025. Artikel yang direview merupakan artikel yang berbahasa

Inggris dan sesuai dengan topik yang dibahas pada bagian diskusi. Tabel ekstraksi data dari ke 16 artikel tersebut, disajikan pada tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Artikel Review

| No. | Peneliti (tahun) | Judul Artikel | Metode | Variable yang Diteliti | Hasil Penelitian |
|-----|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|
| 1. | Bhattacharjee R, Das SS, Biswal S, Nath A, Basu | Mechanistic Role of HPV-Associated Early Proteins | Sistematik Literature Review | HPV Oncoprotein E, Signaling | Oncoprotein E6 dan E7 merupakan onkoprotein |

| | | | | | |
|----|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | A, Malik S, et al. (2022). | in Cervical Cancer: Molecular Pathways and Targeted Therapeutic Strategies. | | molecular pathways | yang paling penting karena paling berperan dalam perubahan sel menjadi kanker dan mempercepat progresinya. |
| 2. | Li W, Lei W, Chao X, Song X, Bi Y, Wu H, et al. (2021) | Genomic alterations caused by HPV integration in a cohort of Chinese endocervical adenocarcinomas. | Experimen tal | HPV Oncoprotein E | Integrasi genom HPV ke dalam DNA host merupakan faktor kunci yang memicu perubahan genom dari host pada adenokarsinoma serviks. |
| 3. | Fan J, Peng WJ, Li X, Shen Y, Guo E, Lu F, et al. (2023) | Multi-omics characterization of silent and productive HPV integration in cervical cancer | Experimen tal | Oncoprotein E6/E7 | Tumors with productive HPV integration are associated with higher E6/E7 proteins and enhanced tumor aggressiveness and immunoevasion |
| 4. | Zhang L, Wu J, Ling MT, Zhao L, Zhao KN. (2015) | The role of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in human cancers induced by infection with HPV | Literature Review | PI3K/Akt/mTOR signaling pathway | Onkoprotein E6 dan E7 berperan aktif dalam mengaktifkan jalur PI3K/AKT/mTOR. |
| 5. | Huo X, Qiao L, Liu R, Han X, Zhang | Phosphorylation of RCC1 on Serine 11 Facilitates G1/S Transition in HPV E7-Expressing Cells | Experiment al | RCC1, PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. | Protein onkogen E7 yang mengaktifkan jalur |

| | | | | | | |
|----|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | W. (2021) | | | | | PI3K/Akt/mTOR terlibat langsung dalam kontrol siklus sel dan mendukung terjadinya proliferasi yang tidak terkendali pada adenokarsinoma serviks. |
| 6. | Segura S, Stolnicu S, Boros M, Park K, Ramirez P, Salvo G, et al., (2021) | mTOR Pathway Activation Assessed by Immunohistochemistry in Cervical Biopsies of HPV-associated Endocervical Adenocarcinomas (HPVA): Correlation With Invasiveness | Experimental | mTOR signaling pathway | | Aktivasi PI3K/mTOR berkorelasi dengan invasi dan progresivitas adenokarsinoma serviks. |
| 7. | Hua C, Zheng Q, Zhu J, Chen S, Song Y, van der Veen S, et al. (2022) | Human Papillomavirus Type 16 Early E7 Protein Activates Autophagy through Inhibition of Dual-Specificity Phosphatase 5 | Experimental | Oncoprotein E7, MAPK/ERK signaling pathway | | Onkoprotein E7 menurunkan ekspresi Dual-Specificity Phosphatase 5 (DUSP5), sehingga menyebabkan aktivasi jalur MAPK/ERK. |
| 8. | Chen A, Xu M, Chen J, Chen T, Wang Q, Zhang R, et al. | Plasma-based Endogenous Metabolomics Profiling of High-Risk Human Papillomavirus and Their Emerging Roles in the Progression of Cervical Cancer | Experimental | MAPK/ERK signaling pathway | | HPV meningkatkan proliferasi sel kanker melalui aktivasi jalur MAPK/ERK. |

(2022)

| | | | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9. | Luna AJ, Sterk RT, Fisher AMG, Chung JY, Berggren KL, Bondu V, et al. (2021) | MEK/ERK signaling is a critical regulator of high-risk human papillomavirus oncogene expression revealing therapeutic targets for HPV-induced tumors. | Experiment al | MAPK/ERK signaling pathway | HPV memanfaatkan jalur MAPK/ERK untuk mempertahankan sifat neoplastik melalui aktivasi ERK yang akan meningkatkan ekspresi onkogen. |
| 10 | Chen Q, Hu J, Sun X, Long W. (2020) | Transcriptome sequencing reveals pathways and genes dysregulated in HPV infected cervical cancer | Experiment al | MAPK, PI3K-Akt, dan mTOR pathway | Analisis RNA menunjukkan bahwa disfungsi jalur MAPK, PI3K-Akt dan mTOR merupakan ciri khas kanker serviks dengan HPV positif. |
| 11 | Bonab FR, Baghbanzadeh A, Ghaseminia M, Bolandi N, Mokhtarzadeh A, Amini M, et al. (2021) | Molecular pathways in the development of HPV-induced cervical cancer | Literature Review | PI3K/Akt, Wnt/ β -catenin, ERK/MAPK, and JAK/STAT pathway | Oncoprotein HPV, terutama E6 dan E7, terlibat dalam aktivasi berbagai jalur persinyalan seluler dan merupakan mekanisme utama dalam perkembangan adenokarsinoma serviks. |
| 12 | Munoz-Bello JOM, Olmedo-Nieva L, Castro-Munoz Manzo J, Merino J, Paredes AC, | HPV-18 E6 Oncoprotein and its Spliced Isoform E6*1 Regulate the Wnt/ β -Catenin Cell Signaling | Experiment al | Wnt/ β -Catenin signaling pathway, Oncoprotein in E6 | Oncoprotein HPV E6 mengaktifkan jalur Wnt/ β -catenin yang meningkatkan proliferasi dan transformasi |

| | | | | | |
|----|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Gonzales-Espinosa C, et al. (2018). | Pathway through the TCF-4 Transcriptional Factor | | | sel serviks menjadi ganas. |
| 13 | Li B, Guo X, Chen Q, Li N, Shen J, Huang X, et al. (2020). | WNT1, a target of miR-34a, promotes cervical squamous cell carcinoma proliferation and invasion by induction of an E-P cadherin switch via the WNT/ β -catenin pathway | Experimental | Wnt/ β -Catenin signaling pathway | Onkoprotein HPV E6/E7 menekan ekspresi miR-34a, sehingga meningkatkan ekspresi WNT1 dan aktivasi β -catenin. Peningkatan ini, selanjutnya meningkatkan proliferasi dan invasi sel kanker serviks. |
| 14 | Li B, Guo X, Chen Q, Li N, Shen J, Huang X, et al. (2020). | WNT1, a target of miR-34a, promotes cervical squamous cell carcinoma proliferation and invasion by induction of an E-P cadherin switch via the WNT/ β -catenin pathway | Experimental | Wnt/ β -Catenin signaling pathway | Onkoprotein HPV E6/E7 menekan ekspresi miR-34a, sehingga meningkatkan ekspresi WNT1 dan mengaktifkan β -catenin. Aktivasi jalur ini kemudian berkontribusi pada peningkatan proliferasi dan invasi sel kanker serviks. |
| 15 | Qiu J, Sun S, Tang X, Lin YY, Hua KQ. (2020). | Extracellular vesicular Wnt7b mediates HPV E6-induced cervical cancer angiogenesis by activating | Experimental | Wnt/ β -Catenin signaling pathway | Oncoprotein HPV E6 meningkatkan angiogenesis melalui skeresi Wnt7b dalam vesikula ekstraseluler. |

| | | the B-catenin signaling pathway | | | |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16 | Aghbash PS, hemmat N, Badaran B, Mokhtarzadeh A, Poortahmasebi V, oskuee MA, et al. (2023). | The effect of Wnt/ β -catenin signaling on PD-1/PDL-1 axis in HPV-related cervical cancer | Literature Review | Wnt/ β -Catenin signaling pathway | Aktivasi Wnt/ β -catenin meningkatkan ekspresi PD-L1 yang memungkinkan sel kanker menghindari system imun |

Secara tematik, artikel-artikel yang diinklusi menunjukkan bahwa peranan HPV pada perkembangan adenokarsinoma serviks terutama dimediasi oleh oncoprotein E6 dan E7 yang mengganggu mekanisme siklus sel dan perbaikan DNA. Selain tema tersebut, tema penting lainnya adalah peranan HPV dalam memodulasi jalur persinyalan

seluler, terutama PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK, dan Wnt/ β -catenin. Aktivasi jalur-jalur tersebut oleh HPV berkontribusi terhadap proliferasi, angiogenesis, invasi dan resistensi sel tumor. Jalur-jalur ini memainkan peranan kunci yang menghubungkan aktivitas onkogen HPV dengan progresi dan agresivitas adenokarsinoma serviks.

PEMBAHASAN

Peranan HPV onkoprotein pada perkembangan adenokarsinoma serviks

Protein-protein awal HPV (protein E) memainkan peranan yang sangat krusial dalam perkembangan adenokarsinoma serviks. Saat ini, telah diketahui ada dua onkoprotein yang menjadi penggerak utama dalam perkembangan kanker serviks, yaitu protein E6 dan E7. Berbagai penelitian secara konsisten telah melaporkan bahwa kedua oncoprotein tersebut, berperan langsung dalam mengganggu pengaturan siklus sel dan mekanisme perbaikan seluler. Protein E6, diketahui mempromosikan degradasi tumor supresor protein p53, sedangkan E7 berperan dalam menginaktivasi protein retinoblastoma (pRb) (Bhattacharjee et al., 2022; Bonab et al., 2021). Kedua hal tersebut menyebabkan sel

epithel serviks menjadi kehilangan kontrol terhadap proliferasi dan menjadi lebih rentan untuk mengalami akumulasi kerusakan genetik. Akibatnya, sel menjadi lebih mudah untuk menjadi kanker yang invasif.

Beberapa tahun terakhir, ilmuan telah mengetahui bahwa peranan onkoprotein HPV dalam perkembangan adenokarsinoma juga dipengaruhi oleh status integrasi genom virus ke dalam DNA host. Integrasi genom HPV merupakan salah satu langkah kunci yang menandai pergeseran status dari sekedar infeksi menjadi perubahan ke arah keganasan. Ketika genom HPV terintegrasi, genom sel host cenderung menjadi tidak stabil, sehingga akumulasi perubahan genetik yang mendukung berkembangnya kanker terjadi lebih cepat. Hal ini terbukti pada

penelitian Li et al. (2021) yang melaporkan pada adenokarsinoma serviks, tumor dengan integrasi HPV memiliki pola perubahan genom yang berbeda dibandingkan dengan tumor tanpa integrasi HPV. Perubahan yang terjadi diantaranya adalah variasi copy number dan perubahan structural yang lebih menonjol (Li et al., 2021).

Namun demikian, tidak semua integrasi HPV akan memiliki dampak yang sama. Temuan riset terakhir mengungkapkan bahwa integrasi yang produktif (menghasilkan transkrip fusi virus-host) akan lebih berbahaya dibandingkan dengan integrasi yang silent. Analisis multiomics mengungkapkan bahwa integrasi genom HPV yang produktif cenderung memiliki kadar protein E6/E7 yang lebih tinggi dibandingkan dengan integrasi yang silent. Penelitian tersebut juga mengungkapkan bahwa pada tumor dengan integrasi genom HPV yang produktif, menunjukkan proses pembelahan yang lebih aktif, ekspresi HLA yang lebih rendah, dan penekanan terhadap sinyal imun adaptif pada level protein. Hal ini menunjukkan bahwa integrasi genom HPV yang produktif akan mempertahankan atau meningkatkan jumlah oncoprotein E6/E7 tetap tinggi, yang membuatnya lebih agresif dan membantu tumor lolos dari system imun (Fan et al., 2023).

Peranan HPV pada jalur persinyalan PI3K/Akt/mTOR dalam perkembangan adenokarsinoma serviks

Jalur PI3K/Akt/mTor merupakan salah satu jalur persinyalan intraseluler yang paling penting dalam berbagai proses seluler yang fundamental. Jalur ini berfungsi sebagai pengatur pertumbuhan, kelangsungan hidup dan metabolisme sel. Jalur ini juga

merupakan jalur yang paling sering mengalami mutasi dan disregulasi pada berbagai human cancer. Oleh karena itu, banyak penelitian yang secara intensif menargetkan berbagai titik pada jalur ini sebagai upaya untuk melawan kanker (He et al., 2021; Rascio et al., 2021).

Pada adenokarsinoma serviks, onkoprotein E6 dan E7 diketahui memainkan peranan utama dalam mengaktifkan jalur ini. Aktifnya jalur PI3K/Akt/mTOR, ternyata akan memperkuat sinyal-sinyal pertumbuhan yang menguntungkan sel tumor, seperti peningkatan proliferasi sel dan penghambatan apoptosis, sehingga mempercepat terjadinya transformasi sel menjadi ganas (L. Zhang et al., 2015). Hal ini terbukti dalam studi yang dilakukan pada sel yang mengekspresikan oncoprotein HPV E7. Pada sel ini, protein E7 terbukti meningkatkan fosforilasi pada regulator of chromosome condensation 1 (RCC1), sebuah protein inti yang sangat penting dalam siklus sel, melalui aktivasi jalur PI3K/Akt/mTOR. Fosforilasi ini menyebabkan longgarnya checkpoint G1, sehingga sel akan lebih mudah untuk masuk ke fase S dan mempercepat proliferasi. Akibatnya, sel akan mengalami proliferasi yang tidak terkendali (Hou et al., 2021).

Temuan ini diperkuat dengan hasil studi pada jaringan biopsi adenokarsinoma serviks yang terasosiasi dengan HPV. Studi tersebut melaporkan bahwa aktivasi jalur mTOR berkaitan dengan fenotip yang lebih agresif, dibuktikan dengan adanya asosiasi yang signifikan antara ekspresi penanda aktifnya jalur mTOR (pERK dan pS6) dengan pola invasi yang lebih destruktif, yaitu Silva B/C (Segura et al., 2021). Sejalan dengan hasil tersebut, data genomik dari whole exome sequencing (WES) pada adenokarsinoma serviks juga

menunjukkan bahwa komponen-komponen pada jalur PI3K/Akt, seperti PIK3CA dan PTEN, paling sering terdampak perubahan genetik dan berkontribusi pada prognosis yang buruk (Zhang et al., 2020).

Temuan-temuan ini menunjukkan bahwa aktivasi jalur persinyalan PI3K/Akt/mTOR memainkan peranan strategis dalam perkembangan infeksi HPV menjadi adenokarsinoma serviks. Aktivasi jalur ini juga berkontribusi pada agresivitas dan prognosis yang buruk dari adenokarsinoma. Oleh karena itu, jalur ini masih sangat potensial untuk terus diteliti, terutama untuk mengembangkan strategi pengobatan kanker yang lebih presisi.

Peranan HPV pada jalur persinyalan MAPK/ERK dalam perkembangan adenokarsinoma serviks

Jalur MAPK/ERK merupakan salah satu jalur persinyalan penting yang mengatur berbagai proses seluler, seperti proliferasi, diferensiasi, apoptosis, respon stres dan survival. Jalur ini berfungsi sebagai perantara penting dalam mentransduksikan sinyal dari luar sel, seperti faktor pertumbuhan, sitokin dan virus, ke dalam inti sel (Guo et al., 2020). Berbagai temuan terkini, menunjukkan bahwa jalur MAPK/ERK ini merupakan salah satu jalur utama yang dimanfaatkan oleh HPV untuk mempertahankan proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker.

Virus HPV, melalui oncoprotein E7, diketahui mengaktifkan jalur ini dengan cara menurunkan ekspresi Dual-Specificity Phosphatase 5 (DUSP5), yaitu suatu fosfatase yang normalnya menghambat ERK. Penurunan ini menyebabkan ERK akan lebih banyak terfosforilasi, sehingga mengaktifkan jalur MAPK/ERK. Aktifnya jalur ini akan

mendorong terjadinya induksi autofagi pro onkogenik, yang malah akan memperkuat kemampuan bertahan hidup sel kanker, bahkan dalam kondisi stres (Hua et al., 2022). Penelitian lain juga menemukan bahwa aktivasi jalur MAPK/ERK akan meningkatkan transkripsi oncoprotein E6 dan E7, sedangkan penggunaan inhibitor MEK/ERK dapat menekan ekspresi tersebut dan menurunkan proliferasi sel kanker (Luna et al., 2021). Hal ini menunjukkan bahwa HPV memanfaatkan jalur ini untuk mempertahankan sifat neoplastik yang dimilikinya. Pada akhirnya, overekspresi E6 dan E7 tersebut akan mempercepat progresi infeksi HPV menjadi lesi prakanker hingga kanker serviks yang invasif.

Selain itu, HPV juga diketahui tidak hanya mengubah ekspresi gen, namun dapat mengatur homeostasis metabolik untuk mendukung proliferasi. Menariknya, hal ini terjadi melalui aktivasi jalur MAPK/ERK. Penelitian yang dilakukan oleh Chen et al. (2022), menemukan bahwa infeksi HPV risiko tinggi, menyebabkan perubahan beberapa metabolit lipid yang diketahui berperan dalam meningkatkan proliferasi dan migrasi sel secara *in vitro*. Pada penelitian ini juga dilaporkan bahwa metabolit ceramide C8, berpotensi dikembangkan sebagai terapi kanker karena kemampuannya menekan jalur MAPK/JNK sehingga menghambat penyebaran sel kanker (Chen et al., 2022).

Keterlibatan HPV dalam memodulasi jalur MAPK/ERK ini juga diperkuat dengan temuan dari analisis transkriptomik. Analisis tersebut menunjukkan bahwa MAPK1 dan MAPK3 merupakan kelompok gen yang paling terderegulasi pada jaringan kanker serviks yang terinfeksi HPV (Chen et al., 2020). Hal ini menyebabkan jalur

MAPK/ERK akan dipacu untuk terus menerus teraktivasi pada kondisi infeksi HPV. Aktivasi jalur MAPK/ERK oleh HPV pada akhirnya akan menyebabkan peningkatan ekspresi VEGF yang mendorong tumor angiogenesis, meningkatkan proliferasi sel, serta menghambat proses autofagi dan apoptosis, sehingga sel kanker lebih resisten terhadap kematian. Namun demikian, jalur MAPK/ERK ini tidak bergerak sendiri, melainkan ada banyak crosstalk dengan jalur-jalur lain yang saling memperkuat dan mempercepat perkembangan sel kanker. Jalur MAPK/ERK diketahui berinteraksi erat dengan jalur PI3K/Akt/mTOR dan JAK/STAT untuk membentuk jaringan persinyalan kompleks yang mendukung proliferasi dan migrasi sel kanker (Bonab et al., 2021).

Temuan-temuan ini menunjukkan bahwa keterlibatan HPV dalam memodulasi jalur persinyalan MAPK/ERK sangat penting bagi perkembangan adenokarsinoma serviks. Aktivasi jalur ini diketahui mendorong proliferasi, invasi, serta meningkatkan kemampuan survival sel kanker. Oleh karena itu, inhibitor metabolik yang menargetkan jalur ini, dapat menjadi target teraupetik yang menjanjikan dalam penatalaksanaan adenokarsinoma serviks, terutama yang terkait dengan infeksi HPV.

Peranan HPV pada jalur persinyalan Wnt/ β -catenin dalam perkembangan adenokarsinoma serviks

Seperti jalur MAPK/ERK dan PI3K/Akt/mTOR, HPV juga mempengaruhi jalur Wnt/ β -catenin dalam perkembangan adenokarsinoma serviks. Jalur Wnt/ β -catenin merupakan jalur persinyalan penting yang mengatur proses diferensiasi, proliferasi, migrasi dan menentukan nasib sel

(Liu et al., 2022). Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa jalur ini juga merupakan salah satu jalur yang dimodulasi oleh oncoprotein E6 dan E7 dari HPV.

Penelitian yang dilakukan oleh Munoz-Bello et al. (2018) melaporkan bahwa oncoprotein E6 dan isoform splicing nya berinteraksi langsung dengan β -catenin sehingga meningkatkan aktivitas transkripsi gen-gen yang menjadi target dari Wnt, seperti Cyclin D1 (Muñoz-Bello et al., 2018). Aktivitas ini, tentunya akan mendorong proliferasi dan transformasi sel epitel serviks ke arah keganasan. Selain melalui interaksi langsung antara protein virus dan komponen Wnt, HPV juga memodulasi ekspresi mikro RNA yang terlibat dalam pengendalian jalur tersebut. Salah satu mikroRNA yang penting adalah miR-34a. Ekspresi miR-34a, normalnya akan menekan ekspresi gen WNT1. Pada infeksi HPV, ekspresi miR-34a ditekan oleh oncoprotein E6/E7. Kondisi ini selanjutnya akan meningkatkan ekspresi WNT1 dan aktivitas β -catenin. Peningkatan aktivitas pada jalur ini, selanjutnya akan memfasilitasi terjadinya peningkatan proliferasi dan invasi sel kanker serviks (Li et al., 2021). Mekanisme ini menunjukkan bahwa HPV mampu mempertahankan jalur Wnt/ β -catenin tetap aktif untuk mendukung pertumbuhan tumor secara berkelanjutan.

HPV juga dilaporkan mampu mempengaruhi lingkungan mikro tumor melalui jalur Wnt/ β -catenin. Oncoprotein HPV E6 dapat menginduksi ekspresi Wnt7b, yang kemudian dilepaskan melalui ekstraseluler vesikel (EV). Ekstraseluler vesikel yang mengandung Wnt7b ini, selanjutnya akan menstimulasi aktivasi β -catenin pada sel endotel, sehingga meningkatkan angiogenesis tumor.

Secara klinis, kadar EV-Wnt7b yang tinggi dalam serum pasien, ternyata berkorelasi dengan agresivitas tumor dan prognosis yang lebih buruk (Qiu et al., 2020).

Selain mendukung proliferasi dan angiogenesis, aktivasi jalur Wnt/ β -catenin oleh HPV juga meningkatkan ekspresi PD-L1, yaitu checkpoint imun penting yang berfungsi untuk menghambat aktivitas sel T sitotoksik. Akibatnya, sel kanker HPV positif dapat menghindari pengenalan dan penghancuran oleh sistem imun. Hal ini tentu saja akan meningkatkan kemampuan metastasis dan resistensi sel kanker terhadap pengobatan imunoterapi (Aghbash et al., 2023). Mekanisme ini menunjukkan bahwa aktivasi jalur Wnt/ β -catenin, tidak hanya berperan dalam pertumbuhan sel, namun juga dalam mendukung kelangsungan hidup sel tumor melalui kemampuan penghindaran sistem imun.

Temuan-temuan terbaru mengenai keterlibatan HPV dalam pengaturan persinyalan pada jalur Wnt/ β -catenin, baik secara langsung melalui interaksi antar protein maupun tidak langsung melalui regulasi mikroRNA dan vesikula seluler, membuktikan pentingnya jalur ini dalam perkembangan adenokarsinoma serviks. Aktivasi jalur ini tidak saja memicu proliferasi dan diferensiasi abnormal, namun juga berkontribusi pada angiogenesis dan penghindaran imun oleh sel tumor. Oleh karena itu, strategi penghambatan jalur ini pada adenokarsinoma serviks menjadi sangat potensial untuk terus dikembangkan.

KESIMPULAN

Infeksi HPV merupakan salah satu faktor risiko utama dari perkembangan adenokarsinoma serviks. Secara umum, peranan

utama HPV dalam perkembangan adenokarsinoma serviks dimotori oleh adanya oncoprotein E6 dan E7 yang terlibat secara langsung dalam proses pengaturan siklus sel dan mekanisme perbaikan seluler, sehingga memicu sel untuk terus berproliferasi dan berdiferensiasi secara abnormal. Selain itu, oncoprotein E6 dan E7 juga terbukti membajak sistem komunikasi molekuler dengan mengaktifkan berbagai jalur persinyalan seluler yang penting, seperti PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK dan Wnt/ β -catenin untuk mendorong pertumbuhan, menghambat kematian sel, dan memicu pembentukan tumor. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam terhadap mekanisme dan interaksi pada jalur-jalur tersebut, akan sangat membantu dalam pengembangan target terapi molekuler yang baru yang lebih efektif untuk mengatasi adenokarsinoma serviks.

DAFTAR PUSTAKA

- Aghbash, P. S., Hemmat, N., Baradaran, B., Mokhtarzadeh, A., Poortahmasebi, V., Oskuee, M. A., & Baghi, H. B. (2023). The effect of Wnt/ β -catenin signaling on PD-1/PDL-1 axis in HPV-related cervical cancer. *Oncology Research*, 30(3), 99-116. <https://doi.org/10.32604/OR.2022.026776>
- Andinata, B., Bachtiar, A., Oktamianti, P., Partahi, J. R., Shafa, M., & Dini, A. (2023). A comparison of cancer incidences between Dharmas Cancer Hospital and GLOBOCAN 2020: A descriptive study of top 10 cancer incidences. *Indonesian Journal of Cancer*, 17(2), 119-122.

- <https://doi.org/10.33371/IJO.C.V17I2.982>
- Bhattacharjee, R., Das, S. S., Biswal, S. S., Nath, A., Das, D., Basu, A., Malik, S., Kumar, L., Kar, S., Singh, S. K., Upadhye, V. J., Iqbal, D., Almojam, S., Roychoudhury, S., Ojha, S., Ruokolainen, J., Jha, N. K., & Kesari, K. K. (2022). Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 174, 103675. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103675>
- Bonab, F. R., Baghbanzadeh, A., Ghasemnia, M., Bolandi, N., Mokhtarzadeh, A., Amini, M., Dadashzadeh, K., Hajiasgharzadeh, K., Baradaran, B., & Baghi, H. B. (2021). Molecular pathways in the development of HPV-induced cervical cancer. *EXCLI Journal*, 20, 320-337. <https://doi.org/10.17179/EXCLI2021-3365>
- Bryś, T., Rembielak-Stawecka, B., & Woźniak, S. (2025). Too late for prevention, too early for disease - invasive cervical cancer in a 28-year-old woman. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 79, 282-287. <https://doi.org/10.18794/AA MS/210637>
- Chen, A., Xu, M., Chen, J., Chen, T., Wang, Q., Zhang, R., & Qiu, J. (2022). Plasma-based metabolomics profiling of high-risk Human Papillomavirus and their emerging roles in the progression of cervical cancer. *BioMed Research International*, 2022, 6207701. <https://doi.org/10.1155/2022/6207701>
- Chen, Q., Hu, J., Sun, X., & Long, W. (2020). Transcriptome sequencing reveals pathways and genes dysregulated in HPV infected cervical cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 41(6), 996-1003. <https://doi.org/10.31083/J.EJGO.2020.06.5416/HTM>
- Fan, J., Fu, Y., Peng, W., Li, X., Shen, Y., Guo, E., Lu, F., Zhou, S., Liu, S., Yang, B., Qin, X., Hu, D., Xiao, R., Li, X., Yang, S., Yuan, C., Shu, Y., Huang, H., Wan, T., ... Sun, C. (2023). Multi-omics characterization of silent and productive HPV integration in cervical cancer. *Cell Genomics*, 3(1), 100211. <https://doi.org/10.1016/J.XGEN.2022.100211>
- Fitzmaurice, C., Abate, D., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdel-Rahman, O., Abdelalim, A., Abdoli, A., Abdollahpour, I., Abdulle, A. S. M., Abebe, N. D., Abraha, H. N., Abu-Raddad, L. J., Abualhasan, A., Adedeji, I. A., Advani, S. M., Afarideh, M., Afshari, M., Aghaali, M., ... Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-Adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncology*, 5(12), 1749-1768. <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2019.2996>
- Giannella, L., Di Giuseppe, J., Delli Carpini, G., Grelloni, C., Fichera, M., Sartini, G., Caimmi, S., Natalini, L., & Ciavattini, A. (2022). HPV-

- negative adenocarcinomas of the uterine cervix: from molecular characterization to clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 15022.
<https://doi.org/10.3390/IJMS232315022>
- Gilks, B. (2018). Uterus: Cervix. In J. Goldblum, L. Lamps, J. McKenney, & J. Myers (Eds.), *Rosai & Ackerman's Surgical Pathology* (11th ed., p. 1248). Elsevier Inc.
- Guo, Y., Pan, W., Liu, S., Shen, Z., Xu, Y., & Hu, L. (2020). ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(3), 1997-2007.
<https://doi.org/10.3892/ETM.2020.8454>
- He, Y., Sun, M. M., Zhang, G. G., Yang, J., Chen, K. S., Xu, W. W., & Li, B. (2021). Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021 6:1, 6(1), 425.
<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00828-5>
- Herrington, C., Bray, F., & Ordi, J. (2018). Tumours of the uterine cervix. In *WHO Classification of Tumor of Female Genital Tumor* (5th ed., p. 336). IARC.
- Hou, X., Qiao, L., Liu, R., Han, X., & Zhang, W. (2021). Phosphorylation of RCC1 on Serine 11 facilitates G1/S transition in HPV E7-expressing cells. *Biomolecules*, 11(7), 995.
<https://doi.org/10.3390/BIOM11070995>
- Hua, C., Zheng, Q., Zhu, J., Chen, S., Song, Y., Van Der Veen, S., & Cheng, H. (2022). Human Papillomavirus type 16 early protein E7 activates autophagy through inhibition of Dual-Specificity Phosphatase 5. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1863098.
<https://doi.org/10.1155/2022/1863098>
- Li, W., Lei, W., Chao, X., Song, X., Bi, Y., Wu, H., Wu, M., & Li, L. (2021). Genomic alterations caused by HPV integration in a cohort of Chinese endocervical adenocarcinomas. *Cancer Gene Therapy* 2021 28:12, 28(12), 1353-1364.
<https://doi.org/10.1038/s41417-020-00283-4>
- Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., Zhou, Z., Shu, G., & Yin, G. (2022). Wnt/B-catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 3.
<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
- Luna, A. J., Sterk, R. T., Griego-Fisher, A. M., Chung, J. Y., Berggren, K. L., Bondu, V., Barraza-Flores, P., Cowan, A. T., Gan, G. N., Yilmaz, E., Cho, H., Kim, J. H., Hewitt, S. M., Bauman, J. E., & Ozbun, M. A. (2021). MEK/ERK signaling is a critical regulator of high-risk human papillomavirus oncogene expression revealing therapeutic targets for HPV-induced tumors. *PLoS Pathogens*, 17(1), e1009216.
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1009216>
- Molijn, A., Jenkins, D., Chen, W., Zhang, X., Pirog, E., Enqi, W., Liu, B., Schmidt, J., Cui, J., Qiao, Y., & Quint, W. (2016). The complex relationship between human papillomavirus and cervical adenocarcinoma. *International Journal of Cancer*, 138(2), 409-416.

- <https://doi.org/10.1002/IJC.29722>
- Morgan, E. L., & Macdonald, A. (2019). Autocrine STAT3 activation in HPV positive cervical cancer through a virus-driven Rac1-NFκB-IL-6 signalling axis. *PLoS Pathogens*, 15(6), e1007835. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1007835>
- Muñoz-Bello, J. O., Olmedo-Nieva, L., Castro-Muñoz, L. J., Manzo-Merino, J., Contreras-Paredes, A., González-Espinosa, C., López-Saavedra, A., & Lizano, M. (2018). HPV-18 E6 oncoprotein and its spliced isoform E6*1 regulate the Wnt/β-Catenin cell signaling pathway through the TCF-4 transcriptional factor. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 3153. <https://doi.org/10.3390/IJMS19103153>
- Paramitha, N. M. L. D., Dewi, I. G. A. S. M., Paskarani, P. E., & Winarti, N. W. (2025). Clinicopathologic features of carcinoma of the cervix uteri at Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Hospital in 2021-2022. *Indonesian Journal of Cancer*, 19(3), 381-385. <https://doi.org/10.33371/IJO.C.V19I3.1328>
- Porter, V. L., & Marra, M. A. (2022). The drivers, mechanisms, and consequences of genome instability in HPV-driven cancers. *Cancers*, 14(19), 4623. <https://doi.org/10.3390/CAN14194623>
- Qiu, J. J., Sun, S. G., Tang, X. Y., Lin, Y. Y., & Hua, K. Q. (2020). Extracellular vesicular Wnt7b mediates HPV E6-induced cervical cancer angiogenesis by activating the β-catenin signaling pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 39(1), 260. <https://doi.org/10.1186/S13046-020-01745-1>
- Qiu, J., Qu, X., Wang, Y., Guo, C., Lv, B., Jiang, Q., Su, W., Wang, L., & Hua, K. (2023). Single-Cell landscape highlights heterogenous microenvironment, novel immune reaction patterns, potential biomarkers and unique therapeutic strategies of cervical squamous carcinoma, Human Papillomavirus-Associated (HPVA) and Non-HPVA adenocarcinoma. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*, 10(10), e2204951. <https://doi.org/10.1002/ADVS.202204951>
- Rascio, F., Spadaccino, F., Rocchetti, M. T., Castellano, G., Stallone, G., Netti, G. S., & Ranieri, E. (2021). The pathogenic role of PI3K/AKT pathway in cancer onset and drug resistance: An updated review. *Cancers*, 13(16), 3949. <https://doi.org/10.3390/CAN13163949>
- Scarth, J. A., Patterson, M. R., Morgan, E. L., & Macdonald, A. (2021). The human papillomavirus oncoproteins: a review of the host pathways targeted on the road to transformation. *The Journal of General Virology*, 102(3), 001540. <https://doi.org/10.1099/JGV.0.001540>
- Schiffman, M., Mirabello, L., Egemen, D., Befano, B., Xiao, Y., Wentzensen, N., Raine-Bennett, T., Nayar, R., Cheung, L. C., Rositch, A., Beaty, T., Perkins, R. B., de Sanjose, S., Lorey, T., Castle,

- P. E., & Burk, R. D. (2023). The combined finding of HPV 16, 18, or 45 and cytologic Atypical Glandular Cells (AGC) indicates a greatly elevated risk of in situ and invasive cervical adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology*, 174, 253-261. <https://doi.org/10.1016/j.ygy.2023.05.011>
- Segura, S., Stolnicu, S., Boros, M., Park, K., Ramirez, P., Salvo, G., Frosina, D., Jungbluth, A., & Soslow, R. A. (2021). mTOR pathway activation assessed by immunohistochemistry in cervical biopsies of HPV-associated endocervical Adenocarcinomas (HPVA): correlation With Silva invasion patterns. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology: AIMM*, 29(7), 527-533. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000915>
- Serrano, B., Brotons, M., Bosch, F. X., & Bruni, L. (2018). Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 47, 14-26. <https://doi.org/10.1016/J.BP OBGYN.2017.08.006>
- Stolnicu, S., Hoang, L., & Soslow, R. A. (2019). Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 475(5), 537-549. <https://doi.org/10.1007/S00428-019-02601-0>
- Zhang, L., Wu, J., Ling, M. T., Zhao, L., & Zhao, K. N. (2015). The role of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in human cancers induced by infection with human papillomaviruses. *Molecular Cancer*, 14(1), 87. <https://doi.org/10.1186/S12943-015-0361-X>
- Zhang, X., Guo, J., Cai, Y., & Sheng, X. (2020). Whole-exome sequencing in cervical adenocarcinoma in mainland Chinese patients. *Translational Cancer Research*, 9(11), 6889-6899. <https://doi.org/10.21037/TCR-19-2930>