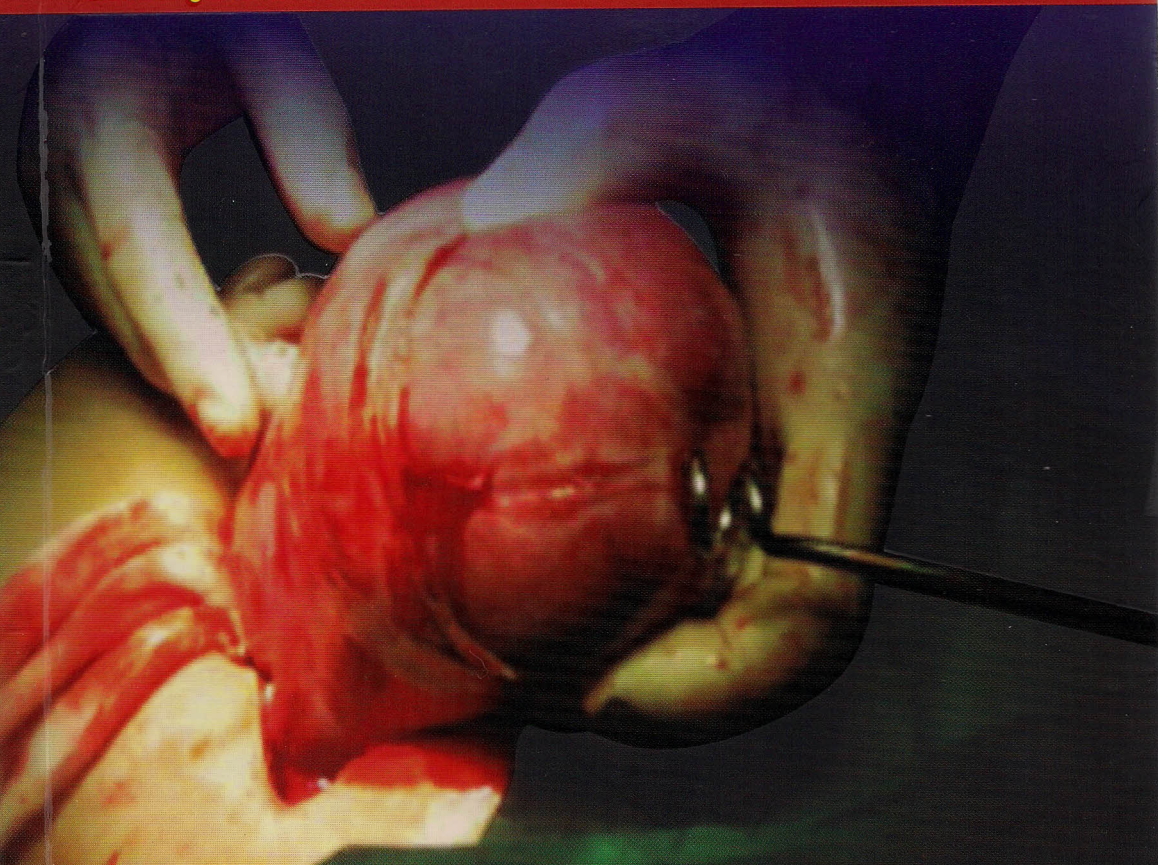


BCCCOG

Bandung Controversies and Consensus in Obstetrics & Gynecology



Editor:

Tono Djuwantono

Wiryawan Permadi

Mulyanusa A Ritonga



SAGUNG SETO



DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS PADJAJARAN
RUMAH SAKIT DR. HASAN SADIKIN
BANDUNG



BANDUNG CONTROVERSIES AND CONSENSUS IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY

© 2011 CV Sagung Seto
PO.BOX 4661 / Jakarta 10001
Telp. (021) 8577251
Email : admsagung@sagung.co.id

Editor:

Tono Djuwantono
Wiryawan Permadi
Mulyanusa A Ritonga

Anggota IKAPI

Hak cipta dilindungi Undang-undang
Dilarang mengutip, memperbanyak dan menerjemahkan sebagian atau
seluruh isi buku tanpa izin tertulis dari penerbit

Desain Cover: Mariyam

Penata isi: Riefmanto

ISBN: 978-602-8674-42-3

Sanksi Pelanggaran Pasal 72

Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta.

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

WAKSIN HPV UNTUK PENCEGAHAN KANKER SERVIKS

Yudi Mulyana Hidayat¹

¹ Divisi Ginekologi Onkologi
Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNPAD/
Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin Bandung

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan kanker primer berasal dari serviks (kanalis servikalis dan atau porsio) dan merupakan kanker yang menduduki urutan pertama pada kejadian kanker secara keseluruhan kejadian kanker pada wanita di Indonesia. Telah diketahui perjalanan penyakit karsinoma sel skuamosa serviks merupakan salah satu model karsinogenesis melalui tahapan-tahapan (multistep) dan memerlukan waktu yang cukup lama kurang lebih 20 tahun untuk tumbuh menjadi kanker invasif.

Penyebab kanker serviks uteri telah jelas diketahui adalah akibat infeksi HPV (Human Papilloma Virus) terdeteksi pada 99,7% kanker serviks, sehingga infeksi HPV merupakan infeksi yang sangat penting pada perjalanan perjalanan penyakit kanker serviks uterus. Infeksi HPV dapat dijumpai pula pada kanker vulva, vagina, penis, anus, laring, orofaring dan rongga mulut.¹

Berdasarkan hasil temuan pada penelitian epidemiologi, tipe HPV diklasifikasikan dalam tiga klasifikasi: (dikutip dari 1)

1. Golongan risiko tinggi : 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59
2. Golongan kemungkinan risiko tinggi : 26, 53, 66, 68, 73, 82
3. Golongan risiko rendah : 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Berbagai faktor dianggap sebagai ko-faktor (faktor yang menyertai) terjadinya kanker serviks antara lain multiparitas, merokok, kontrasepsi hormonal, penyakit hubungan seksual dan faktor nutrisi.

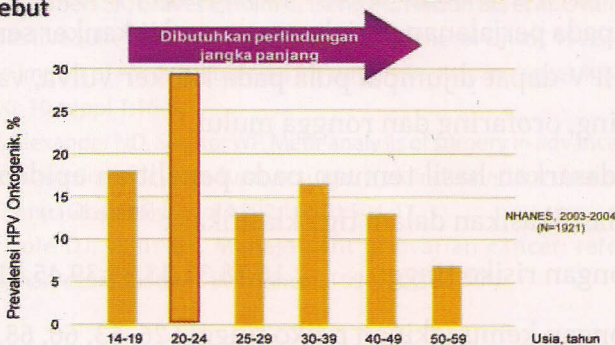
BEBAN KANKER SERVIKS

Di dunia, setiap 2 menit seorang wanita meninggal karena kanker serviks, di Asia-Pasifik, setiap 4 menit seorang wanita meninggal karena kanker serviks sedangkan di Indonesia, setiap 1 jam seorang wanita meninggal karena kanker serviks .

Dari studi epidemiologi diketahui bahwa setiap wanita berisiko sepanjang hidupnya sampai 80% wanita akan terinfeksi HPV , hingga dalam hidupnya sampai 50% wanita tersebut akan terinfeksi strain HPV penyebab kanker.^{2,3,4} Puncak insidensi HPV onkogenik terjadi pada wanita muda dan risiko infeksi/reinfeksi bertahan sepanjang hidup wanita tersebut

Insidensi infeksi HPV penyebab kanker pada wanita, berdasarkan umur spesifik

- Puncak insidensi HPV onkogenik terjadi pada wanita muda
- Risiko infeksi/reinfeksi bertahan sepanjang hidup wanita tersebut



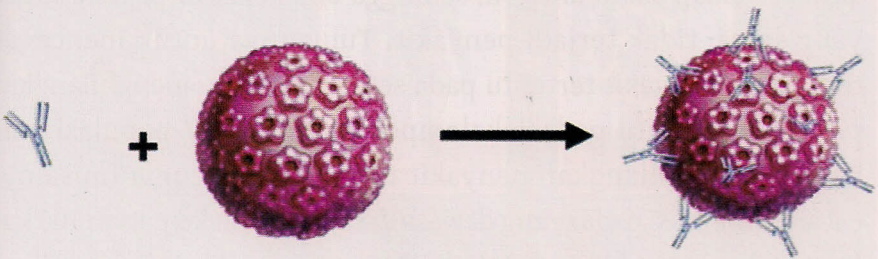
V. Dessein et al., *Int J Cancer* 106, 396 (2003), A. N. Burchell, R. L. Winer, S. de Santiago, E. L. Franco, *Vaccine* 24 Suppl 3, S52 (2006), H. Trotter, E. L. Franco, *Vaccine* 24 Suppl 1, S1 (2006), J. W. Sellers et al., *CMAJ* 165, 421 (2003), Dunne E et al. *JAMA* 2007;297:813-19

GARIS BESAR YANG HARUS DIKETAHUI PADA INFEKSI HPV

- Apa yang membuat HPV berbeda
- HPV, virus yang bisa bersembunyi dari sistem pertahanan tubuh
- Kadar antibodi yang terbentuk setelah infeksi alamiah sangat rendah dan tidak dapat memberikan perlindungan
- Pentingnya *neutralizing antibodies* setelah vaksinasi
- *Neutralising antibodies* adalah perlindungan dasar paling utama yang melindungi terhadap infeksi HPV.¹
- *Recall* imun memori yang terbentuk setelah vaksinasi, terhadap infeksi alamiah belum terbukti
- Karakteristik vaksin kanker serviks yang ideal
- Kadar *neutralising antibodies* dalam serum yang tinggi dan bertahan lama yang terbentuk setelah vaksinasi, sangat penting dalam memberikan perlindungan

DASAR IMUNOLOGI VAKSIN KANKER SERTVIKS

Vaksin profilaksis fokus kepada pencegahan infeksi dengan cara mencegah virus masuk kedalam sel dan Induksi *neutralising antibodies* setelah vaksinasi, mampu mencegah infeksi¹⁻⁶



Mengapa kita membutuhkan kadar antibodi yang tinggi?

Dari hasil penelitian yang cukup panjang didapatkan bahwa vaksinasi merangsang pembentukan antibodi serum, dan antibodi serum yang

diinduksi vaksin dapat bertransudasi ke lokasi infeksi. ⁴ Makin tinggi kadar antibodi serum, artinya kadar antibodi di lokasi infeksi juga semakin tinggi, sehingga pada akhirnya antibodi menetralkan virus dan mencegah virus masuk ke dalam sel. ^{5,6,7,8}

Mengapa Antibodi Penting ?

- HPV bersembunyi dari sistem imun^{1,2,3}, **kadar antibodi yang terbentuk setelah infeksi alamiah rendah dan tidak bisa memberikan perlindungan⁴**, artinya mekanisme perlindungan melalui vaksinasi harus lebih baik daripada terhadap infeksi alamiah
- Antibodi dapat menetralkan virus dan mencegah masuknya virus ke dalam sel. Oleh karena itu dibutuhkan vaksin yang bisa merangsang pembentukan kadar antibodi yang tinggi di dalam serum
- Antibodi sistemik bertransudasi ke lokasi infeksi, tempat yang membutuhkan antibodi untuk menetralkan virus, dengan demikian kadar antibodi yang lebih tinggi di dalam serum akan tinggi juga kadar antibodi di sekresi cervico-vaginal atau lokasi infeksi, juga lebih tinggi^{4,6}

IMUNISASI

Adalah suatu cara untuk meningkatkan kekebalan seseorang secara aktif terhadap suatu antigen, sehingga bila kelak terpapar antigen yang sama, tidak terjadi penyakit. Tujuannya untuk mencegah terjadinya penyakit tertentu pada seseorang dan menghilangkan penyakit tertentu pada sekelompok masyarakat/ populasi atau bahkan menghilangkan penyakit tertentu dari dunia (misalnya cacar). Imunisasi pada orang dewasa dapat mencegah kematian 100 kali lipat akibat penyakit yang dapat dicegah dengan vaksin dibanding anak.

Ada 2 jenis imunisasi:

1. Imunisasi Pasif (Imunitas artifisial)
2. Imunisasi Aktif / Vaksinasi (Imunitas artifisial / didapat)

Imunisasi Pasif

Imunisasi Pasif (Imunitas artifisial)

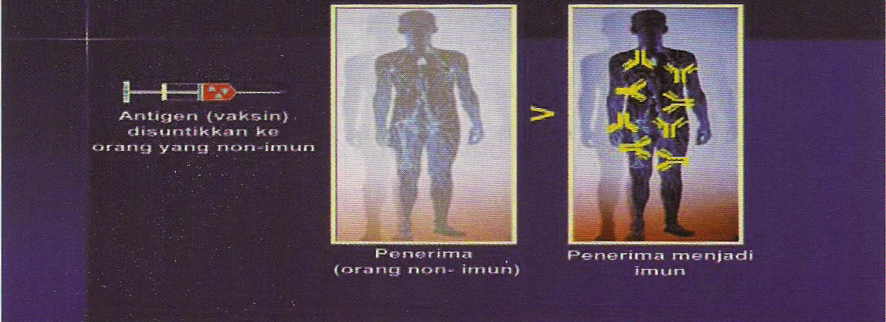


The diagram illustrates the process of passive immunization. On the left, a donor (immune subject) is shown with yellow Y-shaped antibodies in their body. A syringe is shown with the text "Antibodi disuntikkan kepada orang yang non imun" (Antibodies are injected into a non-immune person). Below this, another syringe is shown with the text "Antibodi didapat dari orang yang imun" (Antibodies are obtained from an immune person). On the right, a passively immunized subject is shown with the same yellow antibodies in their body, labeled "Passively immunised subject".

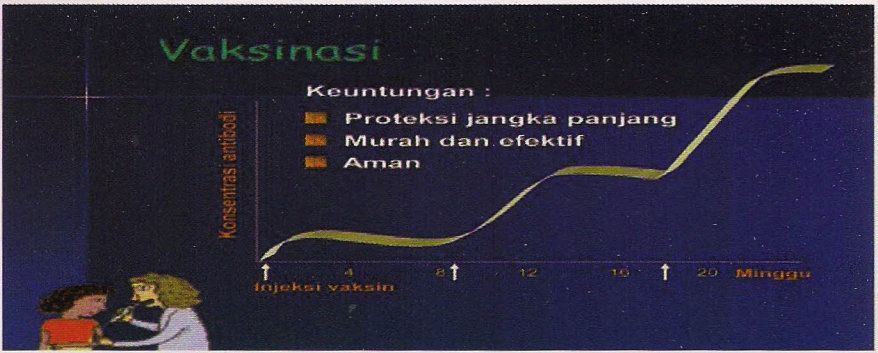


Imunisasi aktif

Imunisasi Aktif / Vaksinasi (Imunitas artifisial / didapat)



The diagram illustrates the process of active immunization. On the left, a syringe is shown with the text "Antigen (vaksin) disuntikkan ke orang yang non-imun" (Antigen (vaccine) is injected into a non-immune person). In the center, a person is labeled "Penerima (orang non-imun)". On the right, a person is shown with yellow Y-shaped antibodies in their body, labeled "Penerima menjadi imun".



Pengembangan Vaksin HPV & Uji-uji Klinis

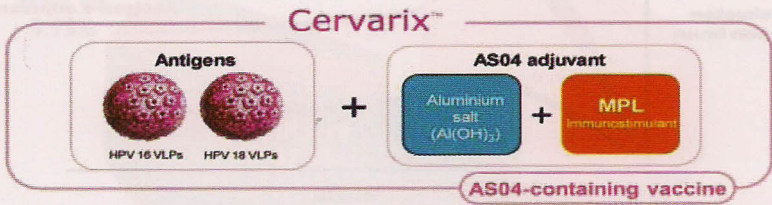
Prof. Harald zur Hausen pemenang “Nobel Prize di bidang Kedokteran 2008” menemukan peranan HPV sebagai penyebab kanker serviks, yang kemudian mengarah pada pengembangan vaksin HPV yang sukses.

Pengembangan Vaksin *Cervarix*TM

- Dari 15 tipe HPV onkogenik, HPV 16/18 bertanggungjawab terhadap terjadinya ~70% kasus kanker serviks invasif di dunia¹, sehingga tanpa kompromi focus terhadap HPV 16 dan 18
- Buruknya respon imun terhadap infeksi alamiah HPV², dibutuhkan respon imun yang kuat
- Sejak pertamakali melakukan hubungan seksual, remaja putri dan wanita tetap berisiko terinfeksi HPV onkogenik, artinya dibutuhkan perlindungan jangka panjang

Dari pertimbangan tersebut vaksin Kanker Serviks yang terbaik harus dapat menghasilkan kadar antibodi yang tinggi dan bertahan tetap tinggi dalam jangka panjang .

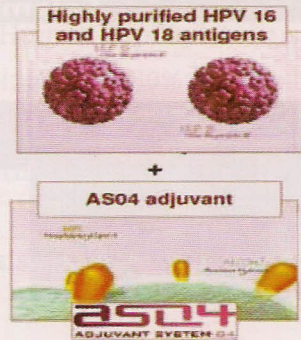
Komposisi *Cervarix*TM



Pengembangan Vaksin *Cervarix*TM :VISI

Memaksimalkan pencegahan lesi prakanker di serviks dan kanker yang berhubungan dengan HPV onkogenik tipe : 16, 18

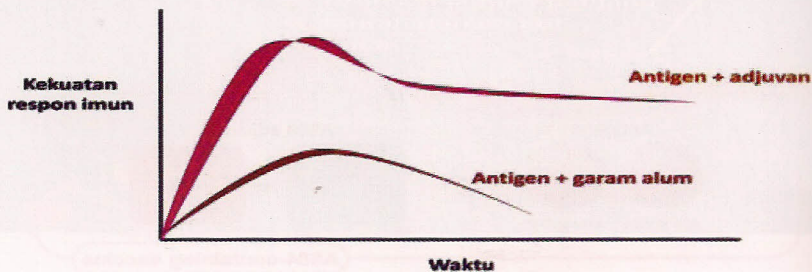
Memaksimalkan pencegahan kanker serviks dengan pembentukan respon imun yang tinggi dan bertahan lama



Konsep adjuvant

- adjuvan adalah komponen yang menguatkan respon imun spesifik terhadap antigen vaksin¹
- Vaksin dengan adjuvan alum, adalah yang paling banyak digunakan¹
- Ajuvan-ajuvan baru, seperti AS04, telah didisain untuk menguatkan respon imun lebih dari adjuvan tradisional seperti Al(OH)₃²
- adjuvan, seperti AS04, bisa menyerupai sinyal bahaya yang biasanya dikeluarkan oleh patogen untuk merangsang imunitas bawaan^{2,3}

Adjuvan Baru untuk Memperkuat Respon Imun



➔ Pembentukan imunitas yang Cepat, Luas, dan Bertahan Lama

Adapted from Corradin G, Del Giudice G. *Curr Med Chem* 2008;4:185-191

100% Proteksi Dikonfirmasi dari Tahun ke Tahun Selama 6,4 Tahun

	HPV 16/18 related CIN2+	Corvarix™	Control	Corvarix™ Efficacy	
		n	n	%	95% CI
Initial efficacy study	2.2 yrs ¹	0	3	100	NA
	4.5 yrs ²	0	5	100	-7.7 - 100
Combined analysis initial efficacy study and extended follow-up	5.5 yrs ³	0	7	100	32.7 - 100
	5.4 yrs ⁴	0	9	100	51.3 - 100

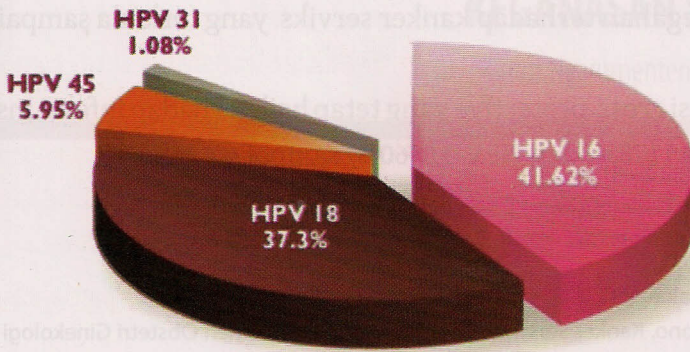
CIN2+ = CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ & invasive cervical cancer

1. Harper et al. *Lancet* 2004; 364: 1757.
2. Harper et al. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.
3. Qai et al. *AAO, Los Angeles* 2007. Abstract 4700.
4. Harper et al. *SGO, Tampa, Fla, USA* 2008; *Gynecologic Oncology* 109 (2008) 159-159

Vaksin HPV dan cross-protection

- HPV 16 & 31 dan 18 & 45 sangat dekat hubungan filogenetiknya
- Respon imun yang kuat terhadap tipe-tipe HPV yang terkandung dalam vaksin, mengarah pada adanya **cross-protective efficacy** terhadap infeksi HPV tipe lain yang tidak terkandung dalam vaksin
- Hal ini terutama penting untuk pencegahan adenokarsinoma
- > 85% adenokarsinoma disebabkan oleh keempat tipe HPV ini

HPV type distribution in adenocarcinoma¹⁵



KESIMPULAN

- Kanker serviks disebabkan oleh Human Papillomavirus
- Infeksi HPV sangat biasa terjadi: Hingga 80% wanita berisiko terinfeksi HPV onkogenik sepanjang hidupnya
- Siklus hidup HPV di serviks yaitu berdiam didalam sel epitel serviks
- **HPV mampu menghindari dari sistem imun** dan menyebabkan **infeksi persisten**
- Sekitar 50% wanita yang terinfeksi, gagal menghasilkan antibodi terhadap HPV
- Pada mereka yang dapat menghasilkan antibodi, **dihasilkan kadar antibodi yang rendah, yang tidak menjamin perlindungan** terhadap infeksi HPV berikutnya
- Pada wanita yang diberikan HPV Vaksin terlihat tetap seropositif sampai 6,4 tahun terhadap HPV 16 dan 18. Mampu merangsang pembentukan kadar (*neutralising*) antibody yang tinggi dan bertahan lama sampai terhadap HPV 16 dan 18 sampai 6,4 tahun.
- Terdapat hubungan yang kuat antara kadar antibodi dalam serum dengan kadar antibodi di mukosa cervico-vaginal, terbukti dalam penelitian selama 2 tahun.
- Mampu memberikan 100% efikasi terhadap lesi pra kanker yang

disebabkan HPV 16 & 18 untuk setidaknya selama 6,4 tahun, dan masih terus dilakukan follow up. Data ini menunjukkan pencegahan terhadap kanker serviks yang terlama sampai saat ini.

- Efikasi cross-protective yang tetap baik terhadap infeksi insiden HPV 45 (78%) dan HPV 31 (60%) sampai 6,4 tahun

Daftar Pustaka

1. Andrijono. Kanker Serviks. Divisi Onkologi Departemen Obstetri Ginekologi FK UI. Edisi ketiga. 2010.
2. Gall et al. Human Papilloma Virus Vaccine. Abstract. 4700. in AACR.2007
3. Bosch FX et al. Prevalence of Human Papilloma Virus in Cervical Cancer; A world wide perspective, international biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J Natl Cancer Inst. 1995, 87: 796
4. Harper et al. SGO, Tampa, Fla, USA 2008; Gynecologic Oncology. 2008; 109 : 158–159
5. De Carvallo N, Roteli-Martins C, Teixeira J, Naud P, de Borja P, Zahaf T, Sanchez N, Schuind A. Immunogenicity and safety of HPV-16/18 ASO4 Adjuvan Vaccine up to 7,3 years. Abstract P 29.15. The 25th International Pailloma Virus Conference, May 8-14, 2009, Malmo, Sweden.
6. Irwin KL, Hobach J, Aguado MT. Use of HPV vaccine in national Immunization program .Abstract 0106. The 25th International Pailloma Virus Conference, May 8-14, 2009, Malmo, Sweden.