

VAKSIN HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Nyoman Bayu Mahendra

Divisi Ginekologi – Onkologi

Bagian Obstetri & Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah
Denpasar

ABSTRAK

Kanker serviks merupakan kanker ginekologi yang paling umum pada wanita dan tetap merupakan penyebab utama kematian terkait kanker pada wanita di negara berkembang. Insidennya juga selalu meningkat dari tahun ke tahun. Hal ini terutama terkait dengan keterlambatan diagnosis, keterbatasan sumber daya manusia, pendidikan dan pengetahuan, dan sarana/prasarana serta pengaruh sosioekonomibudaya. Saat ini, telah disepakati secara luas bahwa infeksi *human papillomavirus* (HPV) kelompok onkogenik risiko tinggi, terutama HPV-16 dan HPV-18 merupakan penyebab primer terjadinya kanker serviks. Penemuan vaksin HPV membawa harapan baru bagi kita semua. Dengan dilakukannya pencegahan primer, maka insiden kanker serviks bisa diturunkan secara bertahap. Bahkan suatu saat nanti seluruh wanita di dunia akan bisa terbebas dari kanker serviks. [MEDICINA. 2012;43:122-6].

Kata kunci: human papilloma virus, vaksin

HUMAN PAPILLOMA VIRUS VACCINE

Nyoman Bayu Mahendra

Gineco-Oncology Division, Obstetric-Gynecology Department, Medical School Udayana University/ Sanglah Hospital
Denpasar

ABSTRACT

Cervical cancer is the most common gynecologic cancer in women, and it has the highest cancer-related deaths in developing country. The incidences kept increasing every year, associated with delay on diagnosis, limited human resources, knowledge, education, facilities, and influence of socioeconomic culture. Currently, infection of oncogenic group high risk human papillomavirus (HPV), especially HPV-16 and HPV-18 has been widely accepted as the cause of cervical cancer. The finding of HPV vaccine brings new hope to all of us. With primary prevention, the incidence can be brought down. Later on, every women can be freed from in cervical cancer. [MEDICINA. 2012;43:122-6].

Keywords: human papilloma virus, vaccine

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan kanker ginekologi yang paling umum pada wanita dan tetap merupakan penyebab utama kematian terkait kanker pada wanita di negara berkembang. Insidennya juga selalu meningkat dari tahun ke tahun. Secara internasional, 500.000 kasus baru kanker serviks terdiagnosis setiap tahunnya. Sebagian besar angka ini disumbang oleh negara-negara berkembang termasuk Indonesia. Hal ini terutama terkait dengan keterlambatan diagnosis, keterbatasan sumber daya manusia, pendidikan dan pengetahuan, dan

sarana/prasarana serta pengaruh sosioekonomibudaya.¹⁻³

Saat ini, telah disepakati secara luas bahwa infeksi *human papillomavirus* (HPV) kelompok onkogenik risiko tinggi, terutama HPV-16 dan HPV-18 merupakan penyebab primer terjadinya kanker serviks. Akan tetapi peran paritas, perilaku seksual, kebiasaan merokok, dan sosioekonomikultural belum sepenuhnya dapat disingkirkan. Lebih dari 100 tipe HPV telah diidentifikasi. Secara klinis dibedakan menjadi risiko tinggi dan risiko rendah berdasarkan onkogenitasnya terkait kanker serviks. *Human papillomavirus*

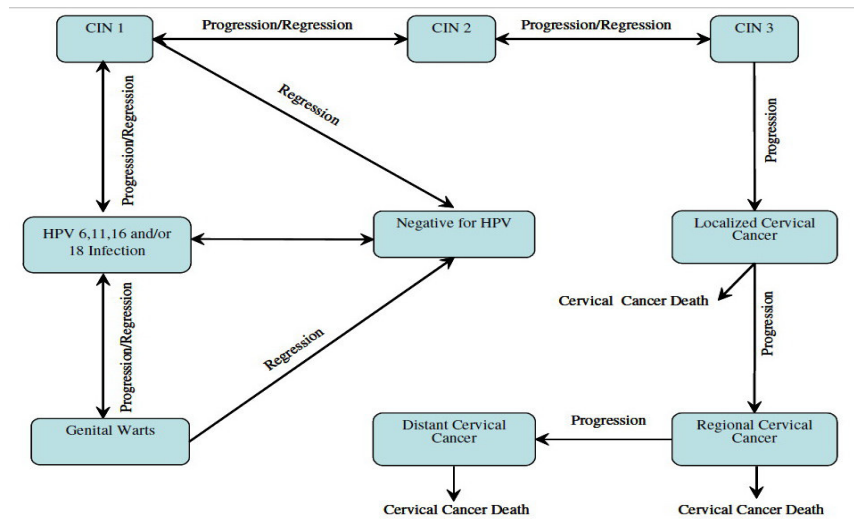
risiko rendah misalnya tipe 6 dan 11 berperan dalam terjadinya kutil genital dan infeksi HPV subklinis. Berbeda dengan HPV risiko tinggi seperti tipe 16 dan 18 yang berperan sekitar 95% dalam terjadinya kanker serviks di seluruh dunia. Distribusi masing-masing tipe di setiap negara juga berbeda. Misalnya, HPV-16 lebih banyak terdistribusi di Eropa sementara di Asia proporsi HPV-18 lebih menonjol.^{2,3} Penemuan vaksin kanker serviks membawa harapan baru bagi kita semua. Dengan dilakukannya pencegahan primer, maka insiden kanker serviks bisa diturunkan secara bertahap. Bahkan suatu saat nanti seluruh wanita di

dunia akan bisa terbebas dari kanker serviks. Dalam tulisan berikut akan dipaparkan lebih jauh mengenai vaksin tersebut.

HUMAN PAPILOMA VIRUS DAN PERJALANAN ALAMIAHNYA

Human papillomavirus merupakan virus DNA rantai ganda sirkuler tanpa envelop yang terdiri atas 7,5-8,0 kbp berukuran 50 nm serta bersifat epidermotik. Secara struktural dan fungsional, HPV terdiri atas *upper regulatory region* (URR), *early region* (ER), dan *late region* (LR) dimana UR sebagai gen regulator, ER sebagai gen yang mengkode protein onkogenik E1, E2, E3, E4, E5, E6, dan E7 dan LR mengkode L1 dan L2. Secara fungsional, HPV terdiri atas E1-E7 yang bersifat onkogenik dan L1-2 yang bersifat imunogenik. Pemahaman tentang fungsional protein-protein tersebut sangat penting dalam upaya pembuatan vaksin.²

Human papillomavirus ditularkan terutama melalui kontak kulit dengan kulit (hubungan seksual, manual-genital dan oral-genital) dan tidak selalu memerlukan sexual intercourse. Infeksi HPV akan berkembang menjadi kutil genital atau penyakit pada serviks, dengan kemungkinan regresi, dan



Gambar 2. Perjalanan alamiah infeksi HPV.⁴

CIN grade 1-3. Bila infeksi HPV mengakibatkan L-SIL / *Cervical intraepithelial neoplasm* (CIN) 1 maka akan terjadi 57% regresi, 32% persisten, 11% progresi menjadi *Carcinoma in situ* (CIS) dan 1% progresi menjadi kanker serviks invasif. Sementara pada CIN 2, 43% regresi, 35% persisten, 22% CIS, dan 5% kanker serviks invasif. Sedangkan pada CIN 3, 32% regresi, 56% persisten, tidak menunjukkan adanya CIS dan 14% kanker serviks invasif. Dengan demikian, 15-20% infeksi HPV akan berkembang menjadi kanker serviks invasif.^{2,4}

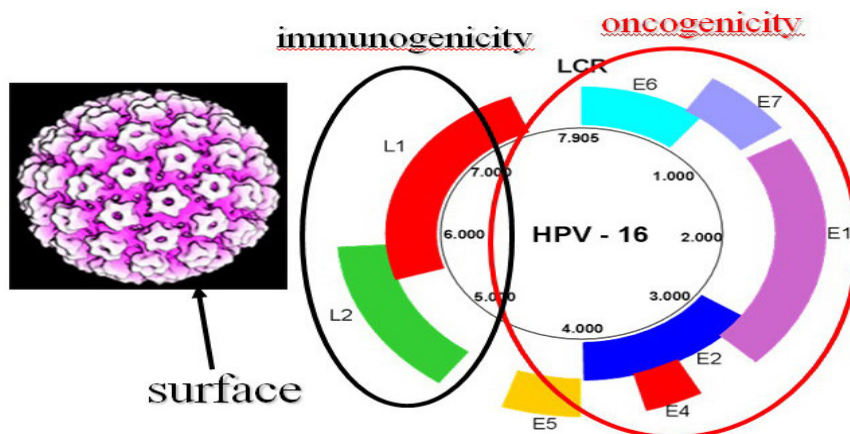
Perubahan sitologik yang diakibatkan oleh infeksi HPV adalah displasia yang dibedakan atas displasia ringan, sedang dan berat.

Menurut Bethesda, perubahan sitologik tersebut dibedakan atas L-SIL dan *High-grade squamous intraepithelial lesions* (H-SIL).^{2,3}

WAKSIN HUMAN PAPILOMAVIRUS

Vaksin HPV dibuat dengan teknologi rekombinan L1 kapsid dengan *virus like proteins* (VLPs) dan aluminium adjuvan, terutama berasal dari kloning L1 yang bersifat imunogenik kuat. Ini merupakan vaksin prevensi yang memicu terjadinya imunitas humoral bukan vaksin terapeutik yang menstimulasi imunitas seluler. Sebaiknya vaksin diberikan sebelum terpapar infeksi HPV. Vaksin bersifat spesifik sesuai tipe HPV dan terbentuknya *virus-neutralizing antibody* terbukti aman dan efektif terhadap infeksi HPV dan manifestasi klinisnya, termasuk H-SIL.²

Saat ini terdapat dua jenis vaksin yang dikembangkan. Sebuah vaksin bivalen untuk VLP L1 HPV 16 dan 18 yaitu Cervarix[®] dari GlaxoSmithKline Biologicals dan Gardasil[®] yang merupakan vaksin quadrivalen VLP L1HPV 6, 11, 16, dan 18 dari Merck & Co. Inc. Keduanya telah menjalani *randomized, placebo-controlled*



Gambar 1. HPV.³

double-blind clinical trials (RCTs) pada wanita di Amerika Utara, Amerika Latin, Eropa, dan Asia Pasifik. Keduanya telah mendapat lisensi di banyak negara termasuk Uni Eropa dan telah diterima oleh FDA.⁵

oleh sel dendritik dan B limfosit melalui *Toll-like receptor (TLR) dependent pathway MYD88*, yang sangat esensial untuk aktivasi sel B dan pembentukan antibodi. Serokonversi dan pembentukan *anti L1 neutralizing IgG* berkaitan

Perbedaan vaksin profilaktik dan terapeutik bisa dilihat pada tabel di bawah ini.

REGIMEN PEMBERIAN VAKSIN HPV

Terdapat beberapa jenis vaksin dan regimen pemberian vaksin profilaktik yaitu:^{2,5}

1. Vaksin bivalen L1 VLPs HPV-16 dan HPV-18 (Cervarix)^R diberikan secara intramuskuler pada muskulus deltoideus anterolateral dengan dosis 0,5 ml pada bulan ke nol, satu dan enam.
2. Vaksin kuadrivalen L1 VLPs HPV-6, 11, 16, dan 18 (Gardasil)^R diberikan secara intramuskuler pada muskulus deltoideus anterolateral dengan dosis 0,5 ml pada bulan ke nol, dua dan enam dengan catatan tidak melebihi satu tahun.

Vaksin diberikan pada perempuan atau laki sebelum melakukan hubungan seksual kali pertama dan juga pada umur 9-26 tahun tergantung pertimbangan *cost and benefit*. Tidak diberikan pada wanita hamil dan diberikan secara konkomitan dengan vaksin jenis lainnya seperti hepatitis B.²

PROTEKSI SILANG

Kedua vaksin kanker servik, bivalen dan kuadrivalen, juga menunjukkan proteksi silang terhadap HPV tipe 31 dan 45, karena memiliki kemiripan dengan HPV tipe 16 dan 18. Pada follow up fase II terhadap vaksin bivalen, sebuah penurunan signifikan ditemukan terhadap insiden infeksi HPV tipe 45 (1 kasus dari 528 wanita yang divaksinasi dan 17 kasus dari 518 kontrol; vaksin efisiensi (VE) = 94,2% dan tipe 31 (14 vs 30 kasus, berturutan, VE : 54,5%). Untuk

Tabel 1. Dua jenis vaksin HPV⁵

	Gardasil®	Cervarix®
L1 VLP antigen	HPV 6 (20 µg) HPV 11 (40 µg) HPV 16 (40 µg) HPV 18 (20 µg)	HPV 16 (20 µg) HPV 18 (20 µg)
Sistem ekspresi	Yeast (<i>S. cerevisiae</i>)	Baculovirus
Adjuvan	Aluminium hidrofosfat sulfat (225 µg)	ASO ₂ Aluminium hidroksida (500 µg) dan 50 µg 3-deasilasi monofosforil lipid A
Volume injeksi dan jadwal imunisasi	0,5 ml ; bulan ke 0, 2 dan 6	0,5 ml, bulan ke 0, 1 dan 6

MEKANISME PROTEKSI VAKSIN HPV

Respon Antibodi terhadap infeksi HPV secara alami sangat lama dan lemah serta banyak wanita yang tidak mengalami serokonversi. Hal ini disebabkan tidak adanya viremia pada infeksi secara alami. *Human papillomavirus* juga tidak melisis keratinosit sehingga tidak terjadi inflamasi, tidak terbentuk sitokin pro-inflamasi, serta lemahnya aktivasi sel Langerhans dan sel dendritik. Lebih lanjut, partikel virus dilepaskan dari permukaan epitel skuamosa dimana tempat ini memiliki akses vascular dan *lymph node* yang buruk sehingga respon imun tidak terinisiasi.⁶

Vaksin HPV VLP L1 menginduksi konsentrasi *neutralizing antibody* yang tinggi dan semua subjek dalam penelitian mengalami serokonversi. Vaksin yang diberikan secara intramuskuler menghasilkan akses yang cepat ke *lymph node*. Virus like proteins sangat imunogenik dan menginduksi respon antibodi yang poten. VLP secara cepat dibawa

dengan proteksi terhadap infeksi HPV. IgG ini adalah imunoglobulin yang penting pada sekresi serviks terutama pada zona transisional dimana konsentrasinya sangat tinggi sehingga secara langsung mencegah terjadinya infeksi.^{2,6}

VAKSIN PROFILAKSIS VS VAKSIN TERAPEUTIK

Vaksin yang dibahas di atas tergolong vaksin profilaksis. Saat ini dikembangkan pula vaksin HPV terapeutik yang dapat mengeliminasi lesi dan infeksi yang sudah ada dengan membangkitkan imunitas seluler untuk melawan sel-sel yang sudah terinfeksi HPV. Untuk dapat mengeliminasi lesi yang sudah ada, vaksin HPV terapeutik menargetkan pada antigen HPV yang secara kontinu diekspresikan oleh sel yang terinfeksi dan sel kanker. HPV oncoprotein E6 dan E7 merupakan target ideal untuk intervensi terapeutik karena perannya dalam ekspresi HPV terkait tumor dan perannya yang penting dalam menginduksi dan mempertahankan penyakit yang terkait HPV.⁷

Tabel 2. Vaksin HPV profilaktik dan terapeutik⁷

Karakteristik	Imunisasi untuk Mencegah Infeksi HPV	Imunoterapi untuk Mengeliminasi Infeksi HPV
Ketersediaan	2006	Setelah 2010
Penggunaan	Pencegahan infeksi dan juga penyakit yang mungkin ditimbulkan, pada pria dan wanita usia muda	Pengobatan terhadap infeksi HPV (Dengan penapisan ataupun tidak)
Pemberian	3 imunisasi dalam 6 bulan, disarankan sebelum dimulainya aktivitas seksual	Belum diketahui
Durasi perlindungan	> 5 tahun, kemungkinan lebih lama	Belum ditentukan
Perlindungan terhadap tipe HPV	Saat ini, HPV-16 dan HPV-18 (kanker) dan HPV-6 dan HPV-11 (<i>genital wart</i>)	Studi saat ini difokuskan pada HPV-16
Antigen	Partikel yang menyerupai virus	<i>Viral nonstructural proteins</i> (E2,E4, E6 dan E7)
Adjuvan	Alum dengan atau tanpa immunostimulan	Berbagai adjuvant eksperimental
Mekanisme kerja	Antibodi netralisir	T cell Sitotoksik
Keamanan	Aman, pada wanita usia muda tidak memandang status HPVsaat ini	Belum ditentukan
Proteksi silang	Dimungkinkan untuk beberapa tipe HPV	Tidak

vaksin quadrivalen, sebuah studi dari 10 penerima vaksin pada trial fase II menunjukkan seronegatif dan HPV DNA negatif untuk HPV tipe 6, 11, 16, 18, 31, dan 45, serta semuanya menunjukkan terbentuknya antibodi terhadap HPV tipe 18 (10 dari 10 wanita), 6 dari 10 menunjukkan antibodi terhadap HPV tipe 45 dan 8 dari 10 menunjukkan antibodi terhadap HPV tipe 31.⁸

EFEKTIVITAS DAN DURASI PERLINDUNGAN VAKSIN HPV

Penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa pemberian vaksin HPV profilaksis dihubungkan dengan penurunan frekuensi *high-grade cervical lesions* dibandingkan dengan kelompok kontrol. : *Peto odds ratio 0.14 (95% confidence*

interval [CI] 0.09 0.21) from combined per-protocol analyses, and 0.52 (95% CI 0.43 0.63) from modified intention-to-treat analyses. Vaksinasi juga memiliki efektivitas tinggi dalam mencegah infeksi dan penyakit lain terkait HPV, termasuk infeksi HPV persisten, *low-grade lesions* dan kutil genital.⁹

Pada wanita usia 15-25 tahun yang belum terpapar HPV, pemberian vaksin profilaksis menunjukkan efektivitas yang tinggi dalam mencegah infeksi HPV dan pre-kanker pada serviks. Namun vaksin HPV kurang efektif pada *immunocompromized individuals* seperti kehamilan, manula, malnutrisi, mereka dengan kelainan respon imun (HIV, campak, malaria) dan pada kemoterapi. Vaksinasi pada pria tidak *cost-efektif* dan belum terbukti efektivitasnya. Jika cakupan

yang tinggi untuk pemberian vaksin pada wanita dapat dicapai maka hanya sedikit penurunan kanker serviks yang didapat dengan pemberian vaksinasi pada pria.⁸⁻¹⁰

Bukti dari *randomized controlled trials study* menunjukkan bahwakemampuanproteksi terhadap HPV tetap > 98% dalam periode 5 – 6,4 tahun setelah vaksinasi. Skrining tetap direkomendasikan pada wanita yang sudah divaksinasi.^{6,11}

KEAMANAN VAKSIN HPV

Rekomendasi CDC tahun 2010 terhadap penggunaan vaksin HPV:^{12,13}

1. Vaksin HPV telah digunakan di US dan seluruh dunia selama beberapa tahun dan diketahui sangat aman.
2. Vaksin HPV direkomendasikan untuk wanita usia 11 atau 12 tahun. Dapat diberikan mulai umur 9 tahun. Vaksin ini juga direkomendasikan untuk wanita usia 13 – 26 tahun yang belum mendapat 3 dosis vaksin lengkap.
3. Booster belum direkomendasikan. Vaksin HPV juga tidak direkomendasikan untuk wanita hamil. Wanita yang sedang menyusui boleh mendapat vaksinasi.
4. Vaksinasi harus dihindari bila terdapat alergi terhadap salah satu komponen vaksin. Hati-hati pemberian cervarix^R pada pasien dengan riwayat alergi latex, gardasil^R pada pasien dengan riwayat alergi ragi.
5. Reaksi ringan sampai sedang setelah pemberian vaksin:
 - a. Cervarix^R :
 - Reaksi di tempat suntikan:
 - Nyeri (sekitar 9 dari 10 subjek)
 - Kemerahan atau

- bengkak (sekitar 1 dari 2 subjek)
- Reaksi ringan yang lain:
 - Demam $\geq 99,5$ F (sekitar 1 dari 8 subjek)
 - Sakit kepala atau fatigue (sekitar 1 dari 2 subjek)
 - Mual, muntah, diare, atau nyeri abdomen (sekitar 1 dari 4 subjek)
 - Nyeri otot atau sendi (1 dari 2 subjek)
- Pusing dan pingsan dapat terjadi pada semua prosedur medis termasuk vaksinasi. Hal ini dapat dicegah dengan duduk atau berbaring 15 menit setelah vaksinasi.

b. Gardasil[®] :

- Reaksi di tempat suntikan:
 - Nyeri (sekitar 8 dari 10 subjek)
 - Kemerahan atau bengkak (sekitar 1 dari 4 subjek)
- Demam :
 - Ringan (100 F) (sekitar 1 dari 10 subjek)
 - Moderate (102 F) (sekitar 1 dari 65 subjek)
- Masalah lain :
 - Sakit kepala (sekitar 1 dari 3 subjek)
- Pusing dan pingsan (sama dengan cervarix[®])

pada wanita dan diperkirakan 91% kematian karena kanker yang terkait HPV di dunia adalah karena kanker serviks. Vaksin HPV sangat efektif dalam mencegah infeksi dan penyakit terkait HPV pada wanita yang belum pernah terinfeksi HPV sebelumnya. Perlindungan yang didapat dari vaksin ini paling tidak selama lima tahun dan mungkin lebih. Vaksin HPV akan mengurangi tetapi tidak mengeliminasi risiko kanker servik dan program skrining akan sangat penting untuk dilakukan secara berkala meskipun telah mendapat vaksinasi. Dengan vaksin HPV sebagai pencegahan primer dan skrining untuk deteksi dini kanker servik, bila keduanya dilakukan secara sinergis maka insiden kanker serviks di dunia akan menurun secara drastis di masa yang akan datang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Garcia AA, Huh WK. Cervical Cancer. WebMD Professional;2011.
2. Suwiyoga K. Vaksin Human Papillomavirus Sebagai Upaya Pencegahan Primer Kanker Serviks. Dalam: Suyasa-Jaya M, Mega-Putra I G, penyunting. PKB 5 Obgin: Update Obstetric and Gynecology in Practice. Denpasar; 2010.
3. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman B.L, Bradshaw KD, Cunningham FG. Williams Gynecology. China: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008.
4. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic Natural History and Clinical Management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a Critical and Systematic Review of the Literature in the Development of an HPV Dynamic

Transmission Model. BMC Infectious Diseases. 2009;9: 119.

5. Stanley M. HPV Vaccines: are They the Answer?. British Medical Bulletin. 2008;88:59-74.
6. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV Vaccines. Gynecologic Oncology. 2008;109:S15-S21.
7. Barbara-Ma, Xu Y, Hung CF, Wu TC. HPV and Therapeutic Vaccines: Where are we in 2010?. Current Cancer Therapy Reviews. 2010;6:81-103.
8. Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de-Sanjose S, Garnett G, dkk. Human Papillomavirus and HPV Vaccines: a Review. Bulletin of the WHO. 2007;85:719-26.
9. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic Vaccination Against Human Papillomavirus Infection and Disease in Women: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. CMAJ. 2007;177(5):469-79.
10. Lowndes CM. Vaccines for Cervical Cancer: Editorial Review. Epidemiol. Infect. 2006;134:1-12.
11. Kahn JA. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia. N Eng J Med. 2009;361:271-8.
12. CDC. Human Papillomavirus (HPV) Cervarix[®]. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention; 2010.
13. CDC. Human Papillomavirus (HPV) Gardasil[®]. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention; 2010.

RINGKASAN

Kanker serviks di negara berkembang adalah penyebab kematian karena kanker yang utama