

Vaksin Human Papillomavirus: Suatu Alternatif dalam Pengendalian Kanker Serviks di Masa Depan*

M.F. AZIZ

*Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta*

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Selamat pagi dan salam sejahtera, semoga Allah melimpahkan berkah dan karuniaNya kepada kita semua.

Yang terhormat

Bapak Menteri Pendidikan Nasional Republik Indonesia

Saudara Ketua Majelis Amanat Universitas Indonesia

Saudara Rektor dan Para Wakil Rektor Universitas Indonesia

Saudara Ketua Senat Akademik Universitas Indonesia

Saudara Ketua Dewan Guru Besar Universitas Indonesia

Sudara Dekan dan Para Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Para Dekan dan Para Wakil Fakultas lain di Lingkungan Universitas Indonesia

Saudara Ketua Senat Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Direktur Utama Perjan RS Dr Cipto Mangunkusumo

Para Direktur Rumah Sakit Mitra Pendidikan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Para Guru Besar dan Staf Pengajar Universitas Indonesia khususnya Fakultas Kedokteran

Para Ketua Program Studi, Para Sejawat, para Peserta Program Studi Dokter Spesialis serta Para Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Para Undangan serta Hadirin yang saya muliakan

Bismillahirrahmanirrahim

Dengan mengucapkan syukur ke hadirat Allah SWT atas segala karunia, berkah dan nikmat yang dilimpahkanNya kepada kita semua sehingga dapat hadir pada upacara pengukuhan dalam keadaan sehat walafiat dan sejahtera, Amin. Salam dan salawat saya sampaikan kepada junjungan kita Nabi Besar Muhammad SAW, yang telah membawa cahaya terang dari dalam kegelapan akhlak dan pengetahuan umat manusia.

Khusus kepada diri saya dan keluarga saya mengucapkan syukur Puji dan Syukur kepada Allah Arrahman Yang Maha Pemurah, Arrahim Yang Maha Pengasih, Al Alim Yang Maha Mengetahui, Albasith Yang Maha Pelimpah Nikmat atas segala apa yang telah saya capai sampai hari ini yaitu dikaruniai Jabatan Akademik yang lebih tinggi yaitu Guru Besar Tetap pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Semoga saya dan keluarga selalu dilindungiNya dari sifat angkuh dan sombong dan takabur, dan diberi kekuatan, kemampuan, kejernihan hati dan pikiran untuk meneruskan ilmu yang Engkau berikan, kepada para mahasiswa dan saudara-saudaraku yang lain.

Saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Pemerintah Republik Indonesia dalam hal ini Menteri Pendidikan Nasional Republik Indonesia yang telah mengangkat saya sebagai Guru Besar Tetap pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Kepada Bapak, Ibu dan Undangan lainnya yang saya muliakan yang telah meluangkan waktunya dan meringankan langkahnya untuk hadir pada upacara pagi ini saya mengucapkan banyak terima ka-

* Disampaikan pada Upacara Pengukuhan sebagai Guru Besar Tetap dalam Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta 28 Mei 2005.

sih dan penghargaan yang sebesar-besarnya, semoga Allah memberikan berkah kepada Bapak, Ibu dan hadirin sekalian.

Hadirin yang terhormat

Perkenankanlah saya menyampaikan Pidato Pengukuhan saya dengan judul:

Vaksin Human Papillomavirus: Suatu Alternatif dalam Pengendalian Kanker Serviks di Masa Depan

Hadirin yang saya muliakan

Insiden/prevalensi kanker serviks

Diperkirakan jumlah kasus kanker baru di dunia pada tahun 2002 adalah 10,9 juta, 6,7 juta meninggal karena kanker, dan 24,6 juta hidup dengan kanker (dalam 5 tahun sejak diagnosis). Kanker yang paling sering adalah kanker paru (1,35 juta), payudara (1,15 juta), dan kolorektal (1 juta); Penyebab kematian terbanyak adalah kanker paru (1,18 juta), lambung (700.000), kanker hati (598.000). Kanker serviks mempunyai insiden tertinggi pada wanita di negara sedang berkembang (409.000) sesudah kanker payudara (514.000) dan urutan ke tujuh di negara maju. Begitu juga prevalensi kanker serviks adalah tertinggi sesudah kanker payudara pada wanita (di negara berkembang dan sedang berkembang) yaitu masing-masing 1,4 juta dan 4,4 juta. Kalau digabung antara wanita dan pria maka ia berada pada urutan ke-5 di dunia.¹ Dari data di atas terlihat bahwa kanker serviks masih menjadi masalah di negara sedang berkembang.

FIGO pada tahun 2001 melaporkan adanya penurunan jumlah kanker serviks dan peningkatan survival 5 tahun. Pada volume 18 (1973-75) jumlah pasien 34.178 dengan survival 5 tahun 55,7% menjadi 11.709 pasien dengan survival 5 tahun 72,2% (1993-1995).²

Di Indonesia sebagai negara sedang berkembang keadaannya tidak berbeda dengan negara sedang berkembang lainnya. Berdasarkan registrasi berbasis patologi di 13 Laboratorium Patologi Anatomi di Indonesia pada tahun 1998 (Tabel 1), frekuensi kanker serviks adalah 17,85% dari kanker pada laki-laki dan perempuan, atau 27,89% di antara kanker pada wanita saja.³ *Estimated Age Standardized Incidence Rate* per 100.000 penduduk adalah 30,3.⁴

Di Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo, frekuensi kanker serviks 76,2% di antara kanker ginekologi. Dari data 17 rumah sakit di Jakarta tahun 1977 kanker serviks menduduki urutan pertama ya-

itu 432 kasus di antara 918 kanker pada perempuan.⁵ Dari data gabungan rumah sakit di Indonesia, frekuensi kanker serviks juga masih tertinggi dibandingkan dengan kanker lainnya yaitu 16%.⁶

Tabel 1. Sepuluh Kanker Tersering dari Seluruh Senter di Indonesia Menurut Data Histopatologik tahun 1998

| No. | Lokasi | Kanker pada wanita | | pada wanita dan pria | |
|-----|--------------------|--------------------|-------|----------------------|-------|
| | | kasus | % | kasus | % |
| 1 | Leher rahim | 3696 | 27,89 | 3686 | 17,85 |
| 2 | Payudara perempuan | 2617 | 19,80 | 2617 | 12,67 |
| 3 | Kulit | 1048 | 7,93 | 1270 | 6,15 |
| 4 | Nasofaring | 688 | 5,21 | 1137 | 5,51 |
| 5 | Rektum | 500 | 3,78 | 1051 | 5,09 |
| 6 | Ovarium | 471 | 3,56 | 1048 | 5,08 |
| 7 | Kelenjar limfe | 466 | 3,53 | 926 | 4,48 |
| 8 | Kolon | 359 | 2,72 | 653 | 3,16 |
| 9 | Tiroid | 359 | 2,72 | 662 | 3,21 |
| 10 | Jaringan lunak | 309 | 2,34 | 588 | 2,85 |

Modifikasi dari rujukan.⁷

Kebanyakan pasien datang sudah dalam stadium lanjut yaitu 62%,⁸ begitu juga yang datang ke RSCM yaitu pada stadium IIB -IVb lebih dari 50% seperti terlihat pada Tabel 2.⁹

Survival

Estimated Age-adjusted Survival (%) secara keseluruhan di negara berkembang adalah 61%, sedang di negara sedang berkembang adalah 41%.¹

Angka survival 5 tahun makin rendah dengan makin tingginya stadium seperti terlihat pada Tabel 3.²

FIGO melaporkan survival kanker serviks menunjukkan adanya perbaikan dari waktu ke waktu.²

Tabel 2. Distribusi kanker serviks menurut stadium di RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, 1997-1998

| Stadium | Jumlah | % |
|---------|--------|------|
| I a | 2 | 0,4 |
| I b | 88 | 18,8 |
| II a | 44 | 9,4 |
| II b | 100 | 21,3 |
| III a | 4 | 0,9 |
| III b | 175 | 37,3 |
| IV a | 25 | 5,3 |
| IV b | 8 | 1,7 |
| Hilang | 23 | 4,9 |

Tabel 3. Survival 5 tahun menurut stadium (FIGO, n=11620)

| Stadium | Pasien (n) | Rerata umur | Survival 5 tahun | Hazard ratio (95% CI) |
|---------|------------|-------------|------------------|-----------------------|
| I a1 | 787 | 45,1 | 94,6 | 0,34 (0,24-0,46) |
| I a2 | 313 | 45,8 | 92,6 | 0,44 (0,28-0,69) |
| I b | 2470 | 48,4 | 80,7 | Reference |
| I b1 | 986 | 47,8 | 90,4 | |
| I b2 | 440 | 46,2 | 79,8 | |
| II a | 993 | 54,0 | 76,0 | 1,85 (1,57-2,18) |
| II b | 2775 | 53,3 | 73,3 | 2,05 (1,82-2,30) |
| III a | 131 | 62,1 | 50,5 | 3,31 (2,52-4,36) |
| III b | 2271 | 56,2 | 46,4 | 4,70 (4,20-5,25) |
| IV a | 258 | 57,7 | 29,6 | 7,81 (6,46-9,44) |
| IV b | 196 | 57,3 | 22,0 | 11,23 (9,22-13,69) |

Penurunan jumlah pasien dan peningkatan survival tidak terlepas dengan majunya pencegahan dan deteksi dini terutama di negara berkembang/maju dan kemajuan di bidang pengobatan antara lain dengan teknik radiasi dan obat antikanker yang baru dan lebih efektif.

Probabilitas survival 5 tahun penderita kanker serviks di RSCM masih sangat rendah yaitu 30% dan median survival adalah 934 hari.¹⁰ Hal ini antara lain karena yang datang pada umumnya sudah dalam stadium lanjut dan dengan kondisi yang kurang baik.

Etiologi

Peran kausal beberapa HPV risiko tinggi pada karsinogenesis serviks sekarang telah menjadi jelas dengan studi molekular, epidemiologik, virulogik, sitologik, histologik *disease's natural history*. Studi molekular telah dilakukan untuk mendeteksi DNA HPV risiko tinggi dengan PCR yang sensitif.¹¹

Penelitian terkini menunjukkan bahwa lebih dari 99,7% DNA HPV ditemukan pada kanker serviks di dunia.¹² DNA HPV terdapat 96% dari penderita kanker serviks di RS Dr. Cipto Mangunkusumo, terutama tipe 16, dan 18, 52, yaitu masing-masing 43,7% dan 39,4% dan 14,1%¹³ seperti terlihat pada Tabel 4.

HPV 6, 11, 42, 43, dan 44 jarang ditemukan pada neoplasma, sedang tipe 16, 18, 33, 35, 45, 51, 52, 56, dan 58 sering ditemukan pada lesi prakanker dan kanker. Pada kultur sel-sel keratonosit yang mengalami transgenik DNA HPV onkogenik, sel-sel ini akan terus tumbuh pada tikus dan menunjukkan pola histopatologik sesuai dengan neoplasia intraepitel skuamosa (NIS) derajat 3. Oleh karena itu sekarang ada bukti yang memperkirakan kebanyakan NIS diawali oleh infeksi HPV onkogenik.¹⁴

Dari pemeriksaan DNA ploidi (menunjukkan jumlah kromosom), ternyata ploidi banyak ditemukan pada kondiloma, poliploidi pada NIS I, dan aneuploidi pada NIS II-III. Ada hubungan antara DNA ploidi dan progresivitas neoplasma, yaitu pada diploid/poliploid regresi sebanyak 91%, sedang pada aneuploid regresi hanya 7%, sedangkan progresif atau persisten masing-masing 12% dan 18%. Berdasarkan ini semua dapat disimpulkan bahwa HPV bukan satu-satunya penyebab NIS dan karsinoma in situ (KIS).¹⁵

Dengan demikian, HPV adalah yang paling berperan dalam terjadinya kanker serviks.

Tabel 4. Distribusi tipe HPV pada kanker serviks di RS Dr. Cipto Mangunkusumo (N=74)

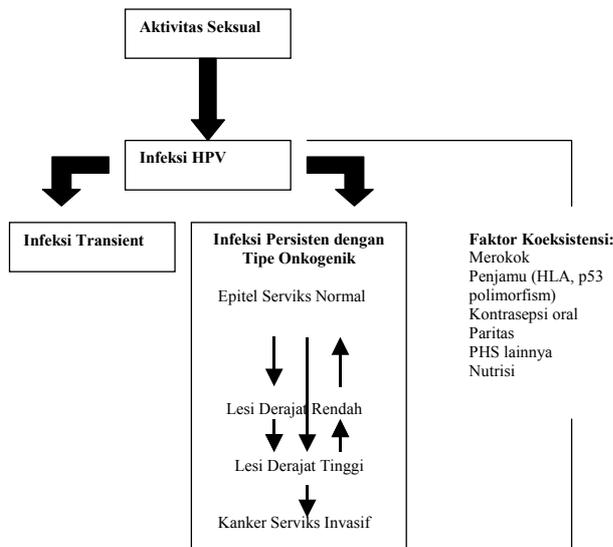
| Tipe HPV | Jumlah infeksi tunggal HPV | Jumlah infeksi multipel HPV | Total | % total HPV (+) |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------|-----------------|
| 16 | 25 | 6 | 31 | 43,7 |
| 18 | 21 | 7 | 28 | 39,4 |
| 52 | 6 | 4 | 10 | 14,1 |
| 45 | 4 | 1 | 5 | 7,0 |
| 31 | 1 | 1 | 2 | 2,8 |
| 59 | 2 | 0 | 2 | 2,8 |
| 33 | 1 | 0 | 1 | 1,4 |
| 39 | 0 | 1 | 1 | 1,4 |
| 56 | 1 | 0 | 1 | 1,4 |
| 58 | 0 | 1 | 1 | 1,4 |
| 11 | 0 | 1 | 1 | 1,4 |
| Total | 61 | 22 | 83 | |
| Infeksi multipel HPV (-) | | | 10 | 14,1 |
| | | | 3 | 4,1 |

Distribusi tipe HPV dari 74 sampel wanita Indonesia dengan kanker serviks di mana 71 adalah HPV positif. Infeksi multipel dengan dua atau tiga yang menerangkan di mana jumlah lebih dari 71 atau 100%. Jumlah dan persentase infeksi multipel (dari sampel HPV +) dan persentase HPV - dinyatakan pada baris terakhir. Dimodifikasi dari rujukan.¹³

Hadirin yang saya muliakan

Apakah yang menjadi faktor risiko kanker serviks?

Karsinoma serviks merupakan tingkat akhir dari lesi prakanker (NIS), berkembang ke karsinoma in situ dan kanker invasif (Gambar 1). Risiko kanker serviks sangat dipengaruhi oleh aktivitas seksual: jumlah *partner* seksual, umur pada saat hubungan seks pertama kali, kebiasaan seksual *partner* pria. Bahan karsinogenik dari rokok bisa sampai ke getah serviks sehingga menimbulkan risiko pada serviks. Jumlah anak lahir hidup juga mempunyai fak-

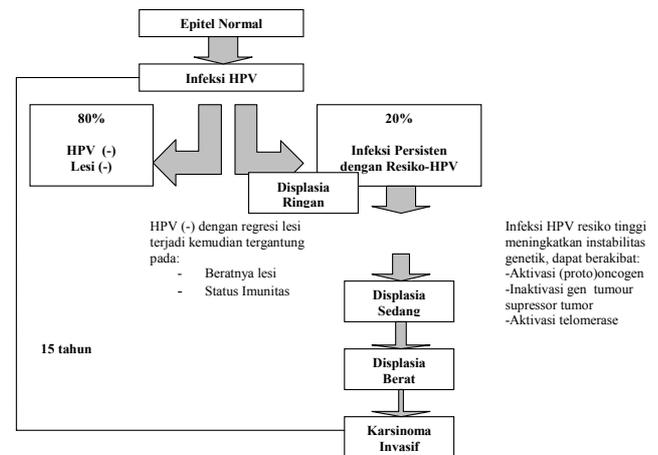


Gambar 1. Model etilogik infeksi human papillomavirus (HPV) dan kanker serviks, ilustrasi kemungkinan peran tingkah laku sebagai faktor risiko infeksi persisten dan faktor koeksistensi yang memediasi progresi (dimodifikasi dari rujukan¹⁶)

tor risiko yang konstan. Di negara yang sedang berkembang faktor banyaknya anak dan kemiskinan merupakan faktor mengapa insiden kanker serviks tinggi. Pemakaian pil kontrasepsi dalam jangka panjang (12 tahun atau lebih) hubungan risiko lebih besar pada adenokarsinoma dari pada karsinoma skuamosa. Diet mengandung banyak betakaroten, vitamin C mengurangi risiko kanker serviks.¹⁶

Karsinogenesis/patogenesis

Infeksi HPV persisten dapat berkembang menjadi neoplasia intraepitel serviks (NIS) (Gambar 2). Seorang wanita dengan seksual aktif dapat terinfeksi oleh HPV risiko-tinggi dan 80% akan menjadi transient dan tidak akan berkembang menjadi NIS dan HPV akan hilang dalam waktu 6-8 bulan. Dalam hal ini respons antibodi terhadap HPV risiko-tinggi yang berperan. Dua puluh persen sisanya berkembang menjadi NID dan sebagian besar yaitu 80% virus menghilang kemudian lesi juga menghilang. Maka yang berperan adalah *cytotoxic T-cell*. Sebanyak 20% dari yang terinfeksi virus tidak menghilang dan terjadi infeksi yang persisten. NIS akan bertahan atau NIS1 berkembang menjadi NIS3, dan pada akhirnya sebagiannya lagi menjadi kanker invasif. HPV risiko rendah tidak berkembang menjadi NIS3 atau kanker invasif tetapi paling menjadi NIS1 dan beberapa menjadi NIS2. Infeksi HPV risiko-rendah sendirian tidak pernah ditemukan pada NIS3 atau karsinoma invasif. Berdasarkan ha-



Gambar 2. Hubungan antara infeksi human papillomavirus risiko tinggi dan patogenesis kanker serviks (dimodifikasi dari rujukan¹⁷)

sil program skrining berbasis populasi di Belanda maka interval antara NIS1 dan kanker invasif diperkirakan 12,7 tahun dan kalau dihitung dari infeksi HPV risiko-tinggi sampai terjadinya kanker adalah 15 tahun. Waktu yang panjang ini di samping terkait dengan infeksi HPV risiko-tinggi persisten dan faktor imunologi (*respons HPV-specific T cell*, presentasi antigen), juga diperlukan untuk terjadinya perubahan genom dari sel yang terinfeksi. Dalam hal ini faktor onkogen E6 dan E7 dari HPV mengikat gen supresor p53 dan Rb sehingga kontrol siklus sel dan reparasi DNA terganggu, terjadi aktivasi telomerase dan menimbulkan ketidakstabilan genetik sehingga terjadi perubahan fenotipe ganas.¹⁷

Human Papillomavirus (HPV)

Papillomavirus adalah virus DNA, genom DNA-nya berbentuk sirkular, untaian ganda atau *double stranded*, berukuran 7200-8000 *base-pair*. Rangkaian penanda protein (*protein coding sequences*) disebut *open reading frame* (ORF) hanya terdapat pada satu untaian saja. Suatu ORF adalah segmen dari DNA yang dapat menandai suatu protein. Rangkaian penandanya dibagi menjadi *Early* atau E (E1, E2, E4, E5, E6, E7) dan *Late* atau L (L1, L2) yang menunjukkan rangkaian ekspresi dalam siklus hidup virus. Gen E penanda untuk replikasi dan transformasi sel dan terlihat di daerah proliferasi dari lesi yang terinduksi oleh virus HPV, sedangkan gen L penanda protein untuk struktur dan ekspresinya terbatas pada lapisan atau bagian epitel yang berdiferensiasi di mana replikasi virus DNA juga terjadi.¹⁸

Klasifikasi HPV

Tipe HPV lebih dari 100, dan 40 di antaranya ditularkan secara seksual. HPV yang terkait dengan kanker termasuk golongan risiko tinggi yaitu tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, dan 68; sedang lainnya seperti tipe 6, 11, 42-44 dimasukkan ke dalam golongan risiko rendah. Infeksi di populasi 59% disebabkan oleh risiko tinggi ini.¹⁹

Patofisiologi infeksi HPV

Definisi infeksi HPV bila secara klinik terlihat sebagai *genital wart* atau sebagai lesi intraepitel skuamosa pada pemeriksaan dengan sitologi atau histologi (mikroskopik) atau terlihat sebagai daerah putih dengan kolposkopi setelah diusap dengan asam cuka 3-5%; atau secara molekuler ditemukannya DNA HPV pada pemeriksaan dengan PCR atau dengan pemeriksaan hibridisasi; atau secara serologi adanya serum antibodi terhadap protein virus yang dihasilkan oleh virus HPV spesifik.²⁰ Infeksi HPV berbeda dengan infeksi persisten virus lain yang ditularkan secara seksual. *Herpes simplex virus* (HSV), menginvasi kulit dan kemudian bermigrasi ke syaraf di mana ia menetap kalau tidak ada serangan (*outbreak*). *Human immunodeficiency virus* menetap di dalam darah setelah menembus kulit atau mukosa. Perbedaannya adalah walaupun HPV menginfeksi sel kulit permukaan/superfisial yang disebut keratinosit, ia tidak pernah bermigrasi keluar dari sel kulit. Faktor yang menempatkan seseorang yang seksual aktif berisiko terjadinya infeksi HPV adalah aktivitas seksual di usia muda, *multiple partner* yang terkait dengan kebiasaan seksual berisiko tinggi. Perempuan remaja (*adolescent*) dan dewasa muda secara biologik rentan terhadap HPV karena serviks belum matang. Sel-sel serviks lebih mudah terinfeksi oleh bakteri dan virus pada perempuan muda dari pada perempuan berumur seperti klamidia, gonorrhea, dan HPV. Selain itu sel serviks yang belum matang dapat bertransformasi menjadi sel prakanker dan selanjutnya berpotensi menjadi sel ganas.²¹

Setelah HPV menginfeksi sel keratinosit maka replikasi awal HPV terjadi di sel basal dari epitel skuamosa. Replikasi terjadi di dalam sel *permissive*. Bila DNA HPV tetap berada di luar inti sel penjamu (episome) maka terjadi infeksi yang produktif akibat replikasi genome HPV sehingga terbentuk ribuan partikel virus yang matang di dalam satu sel epitel, dan bereksfoliasi dari epitel permukaan dan siap menginfeksi mukosa penjamu baru misalnya mitra seksnya. Manifestasi klinik proses tersebut di atas adalah kondiloma akumina-

tum. Keadaan lain adalah DNA HPV berintegrasi dengan DNA sel penjamu dan tidak terbentuk partikel HPV yang matang, tetapi keadaan ini lebih berbahaya karena menimbulkan mutasi dan berkembang menjadi lesi prakanker dan kanker invasif.¹⁸ Dalam hal ini onkogen E6 HPV mengikat gen p53, sedang onkogen E7 mengikat gen RB dari sel penjamu. Gen p53 dan Rb adalah gen supresor yang mengontrol pertumbuhan sel, sehingga akibatnya kontrol pertumbuhan sel terganggu begitu juga reparasi sel yang rusak terganggu/dicegah dan terjadi perubahan menjadi lesi prakanker dan kanker.^{18,21}

Hanya 10% yang terinfeksi HPV menjadi *genital wart* (kondiloma akuminatum) dengan masa inkubasi 30 hari sampai 9 bulan. Sekali terinfeksi dengan HPV risiko tinggi ia akan menetap sekitar 8 bulan (3-15 bulan) dan bila imunitas baik maka ia akan dilenyapkan dan hanya 10-12% yang menetap atau persisten. Infeksi yang persisten ini menjadi faktor risiko tinggi yang bermakna terhadap perubahan displastik dan kanker.²¹

Insiden/prevalensi HPV

Insiden HPV di Amerika Serikat makin meningkat dan 75% wanita yang secara seksual aktif terpapar dengan HPV. Prevalensi HPV pada usia 13-20 tahun adalah sebanyak 40% dan pada wanita di kampus *college* saja adalah 43%.²²

Tipe HPV lebih dari 100, dan 40 di antaranya ditularkan secara seksual. HPV yang terkait dengan kanker termasuk golongan risiko tinggi yaitu tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, dan 68; sedang lainnya dimasukkan ke dalam golongan risiko rendah. Infeksi di populasi 59% disebabkan oleh risiko tinggi ini.¹⁹

Pemeriksaan sitologi telah dilakukan di Divisi Sitopatologi Departemen Obstetri dan Ginekologi FKUI selama 10 tahun (1994-2004). Dari 84.454 pemeriksaan sitologi, HPV positif sebanyak 170 atau 0,21%, atau 15,28% dari 1131 sediaan yang dinyatakan abnormal. DNA HPV positif (*Hybrid capture II*) ditemukan sebanyak 10,38% dari 135 pasien yang diperiksa dalam kurun waktu tahun 2003-2005.⁷ Laila Nuranna²³ telah melakukan penelitiannya di populasi yaitu di Kecamatan Pademangan, Kelurahan Pademangan Barat, dan Kelurahan Ancol. Di Kelurahan ini penduduknya miskin. Dari sejumlah 10.053 wanita usia subur di kedua Kelurahan tersebut dapat dilakukan pemeriksaan tes Pap sebanyak 1395 wanita, dan HPV positif sebanyak 10 atau 0,71%, prakanker sebanyak 30 atau 2,12%, dan kanker sebanyak 1 atau 0,05%. Kalau angka ini dijadikan rujukan untuk memperki-

rakan prevalensi HPV di Jakarta/Indonesia maka diperkirakan jumlah wanita subur yang terinfeksi HPV adalah 710 per 100,000 wanita usia subur, dan kanker serviks adalah 50 per 100.000 wanita usia subur.

Hadirin yang saya muliakan

Saya akan menguraikan prosedur diagnostik dan pengobatan.

Standar pemeriksaan yang dianjurkan FIGO²⁴ adalah pemeriksaan klinik yang merupakan dasar dalam menentukan stadium penyakit. Pemeriksaan tersebut terdiri dari palpasi, inspeksi, kolposkopi, kuret kanalis servikalis, histerodkopi, sistoskopi, proktoskopi, IVP, *X-rays* paru dan tulang. Bila ada kecurigaan penyebaran ke vesika atau rektum maka dikonfirmasi dengan biopsi dan pemeriksaan histopatologik. Pemeriksaan opsional meliputi limfangiografi, arteriografi, venografi, laparoscopi, USG, CT *scan* dan MRI. Pemeriksaan terakhir ini cukup mahal dan tidak selalu ada maka pemeriksaan ini tidak dapat dijadikan dasar untuk mengubah pemeriksaan klinik. Begitu juga pemeriksaan patologi spesimen operasi tidak mengubah stadium yang sudah ditetapkan dalam pemeriksaan klinik.

Pengobatan

Pengobatan tergantung pada stadium penyakit, besarnya tumor, umur, keinginan untuk mempertahankan fungsi reproduksi dll. Pengobatan primer adalah operasi, radiasi atau gabungan keduanya dan sering ditambahkan kemoterapi sebagai neoadjuvan atau adjuvan. Operasi umumnya dilakukan pada stadium awal sampai stadium IIa, dapat berupa konisasi, histerektomia totalis dan pada stadium Ia2 sampai IIa dapat dilakukan operasi radikal asal proses lokal tidak *bulky*. Radiasi dapat dilakukan pada semua stadium kecuali pada stadium IVb. Adjuvan radioterapi diberikan bila postoperatif ditemukan faktor risiko, seperti penyebaran ke kelenjar getah bening atau adanya infiltrasi ke pembuluh darah atau limfe. Saat ini kombinasi dengan kemoterapi pada kasus *bulky* atau stadium lanjut yaitu IIb ke atas memberikan hasil yang lebih baik. Neoadjuvan kemoterapi dapat juga diberikan pada kasus dengan stadium awal *bulky* sebelum operasi dilakukan.²⁴

Hadirin yang saya muliakan

Pencegahan

Pencegahan dapat dibagi menjadi 3 tahap, yaitu pencegahan primer (mencegah terjadinya penyakit),

sekunder (meliputi deteksi dini) dan tertier (mencegah berkembangnya penyakit secara klinik).²⁵ Pencegahan primer dilakukan dengan mengeliminasi faktor etiologik maupun faktor risiko; pencegahan sekunder ditujukan untuk menemukan lesi pada awal penyakit, jadi termasuk usaha-usaha penemuan dini; sedang pencegahan tertier adalah memberikan pengobatan sedini dan sebaik mungkin.

Tes Pap

Penurunan mortalitas kanker serviks di negara berkembang/maju tidak terlepas dengan usaha pencegahan sekunder terutama dengan tes Pap, penurunan jumlah anak di populasi dan penerimaan masyarakat terhadap perbaikan diet barat seperti sayuran dan buah-buahan segar. Meskipun sukses tes Pap mempunyai keterbatasan yaitu dari studi metaanalisis tes Pap mempunyai sensitivitas untuk mendeteksi NIS dan kanker serviks invasif sebesar 51% dan spesifisitas 98%. Negatif palsu yang besar ini 1/3 karena kesalahan interpretasi dan 2/3 karena kesalahan sampel dan koleksi *slide* yang buruk. Negatif palsu ini membawa implikasi medik, finansial dan etik. Yang terakhir ini menjadi masalah mendesak di negara maju karena terkait dengan malpraktek.²⁶

Deteksi DNA HPV

Dengan diketahuinya hubungan kausal HPV dengan kanker serviks maka muncul paradigma baru dalam riset dan deteksi dini kanker serviks yaitu selain tes Pap, deteksi DNA HPV diperlukan untuk akurasi deteksi dini dan juga digunakan pada keadaan di mana hasil tes Pap sangat minimal. Penelitian HPV membuka peluang untuk pengembangan vaksin untuk pencegahan infeksi HPV yang pada akhirnya kepada pencegahan kanker serviks. Dengan demikian maka pencegahan dapat diarahkan kepada: 1) skrining/mendeteksi HPV untuk menemukan lesi prakanker; dan 2) imunisasi terhadap HPV untuk mencegah terjadinya lesi.²⁶

Paradigma baru tersebut cocok untuk negara maju sedang di negara sedang berkembang di mana belum ada program deteksi dini/skrining massal maka vaksinasi merupakan salah satu solusi secara kesehatan masyarakat.²⁶

Kemoprevensi

Kemoprevensi adalah penggunaan mikronutrien atau substansi farmasi (*pharmaceutical agents*) untuk mencegah atau menghambat berkembangnya kanker pada wanita sehat.²⁷

Sebagian besar penelitian dilakukan secara prospektif dan random pada pasien lesi prakanker dengan menggunakan bahan-bahan/nutrien dan kemudian dibandingkan dengan plasebo. Pemeriksaan yang dilakukan antara lain tes Pap, kolposkopi dan biopsi. Adapun hasilnya beragam seperti terlihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Penelitian Kemoprofilaksis kanker serviks

| Peneliti | Desain Penelitian | Bahan | Kasus | Hasil |
|-----------------------|----------------------|---|-------|--|
| Butterworth, 1982 | Random | Folic acid 10 mg | 47 | Perbaikan; p<0,05 |
| Butterworth, 1982 | Random | Folic acid 10 mg | 235 | NS |
| Childer, 1995 | Random/multinasional | Folic acid 5 mg | 331 | NS |
| De Vet, et al, 1991 | Random | β -carotene 10 mg | 137 | NS |
| Manetta, et al, 1996 | Fase II | β -carotene 30 mg | 30 | RR 33% pada 12 bulan |
| Keefe, et al, 2001 | Random | β -carotene 30 mg | 78 | NS |
| Bell, et al, 2000 | Random/Fase II | Indole-3-carbinol 200 atau 400 mg | 30 | RR 0,50; p 0,023 |
| Surwit, et al, 1982 | Fase I/II | Retinoic acid Liquid/cream | 18 | 55% reduksi lesi |
| Meyskens, et al, 1983 | Fase I | Retinoic acid | 35 | 50% perbaikan |
| Romney, 1985 | Fase I/II | Retinoic acid | 50 | ? |
| Weiner, et al, 1986 | Fase I | Retinoic acid | 36 | CR 33% |
| Meyskens, et al, 1994 | Random/Fase II | Retinoic acid | 301 | CR histologik 47% pada NIS II, untuk NIS III tidak berbeda (NS) |
| Follen, et al, 2001 | Random | Retinoic acid | 20 | NS |
| Alvarez, et al, 2003 | Random | Retinoic acid (9-cis-retinoc acid) | 104 | NS |
| Kim, et al, 2003 | Non Random | Retinoic acid (13-CRA) | 27 | Tidak efektif mencegah residif NIS pada pasien yang pernah mendapat terapi |
| Mitchel, et al, 1998 | Fase I | Polyamine synthesis inhibitor (α -DFMO) | 30 | PR 10/30; CR 5/30 |
| Rader, et al, 2003 | Non Random | Cyclooxygenase (Cox-2) | 17 | CR 29%; worsening (-) |

Diolah dari rujukan²⁷

Imunisasi HPV

Keberhasilan vaksin pencegahan pada penyakit infeksi dalam kesehatan masyarakat dalam mengeradikasi cacar dan diikuti dengan vaksinasi pada po-

lio, rubella, tetanus, difteria mendorong pengembangan vaksin dalam bidang kanker.

Vaksin kanker pada awal perkembangannya dimulai dari lisat tumor sendiri, kemudian berkembang dengan sasaran *tumor associated antigene* (TAA), yaitu molekul yang diekspresikan oleh tumor dan tidak oleh sel normal. Selanjutnya digunakan peptide atau DNA sebagai antigen. Antigen DNA biasanya lemah dan untuk memperkuat potensi imunogeniknya dilakukan dengan berbagai rekayasa.²⁸

Vaksin di bidang kanker yang telah berhasil diaplikasikan adalah vaksin hepatitis B (HBV) yang telah berhasil menekan kejadian kanker hepatoselular yang disebabkan oleh infeksi HBV persisten. Program vaksin pencegahan pada hepatitis B telah menurunkan prevalensi hepatitis B dari 10,5% (1984) menjadi 1,7% (1992) dan menurunkan insiden kanker hati sebanyak 50%.²⁹

Vaksinasi pada anak-anak di Taiwan dapat menurunkan secara drastis kanker hepatoselular pada anak-anak.³⁰

Dengan diketahuinya infeksi virus human papillomavirus sebagai penyebab kanker serviks maka terbuka peluang untuk menciptakan vaksin dalam upaya pencegahan kanker serviks.³⁰ Dalam hal ini dapat dikembangkan 2 jenis vaksin yaitu:

- 1) vaksin pencegahan untuk menstimulasi imun humoral agar dapat terlindung dari infeksi HPV; dan
- 2) vaksin pengobatan untuk menstimulasi imun selular agar sel yang terinfeksi HPV dapat dimusnahkan.²⁷

Vaksin HPV Pencegahan

1. Vaksin HPV VLPV

Berbeda dengan vaksin pencegahan pada beberapa virus seperti polio, mumps, measles, rubella yang menggunakan virus yang dilemahkan atau virus yang diinaktifkan seperti polio, maka pada HPV hal ini tidak dapat dilakukan karena virus HPV tidak efisien dikultur dan juga genome virus HPV mengandung onkogen sehingga tidak mungkin diberikan sebagai vaksin kepada wanita sehat yang masih muda. Oleh karena itu vaksin HPV dikembangkan dari subunitnya dalam hal ini dikembangkan dari protein kapsid/pembungkus yang disebut L protein. L1 protein kapsid mayor dan L2 yang minor.

Pada penelitian L1 dapat berhimpun secara spontan menjadi *virion like particles* (VLPs) bila tidak ada protein papillomavirus lainnya, yang secara morfologik dan antigenetik serupa dengan virion.

Saat ini vaksin HPV pencegahan adalah berdasarkan *virus-like particles* (VLPs) diproduksi de-

ngan *recombinat DNA technology*. Tetapi apakah vaksin ini akan efektif seperti pada HBV? Meskipun hasil vaksin profilaksis ini menggembirakan, tetapi dengan menggunakan model HBV hasil jangka panjangnya sulit diperkirakan. Hal ini disebabkan HPV mempunyai siklus hidup yang unik, dan terdapat pada permukaan epitel berlapis gepeng, tidak terjadi viremia sistemik. Oleh karena itu agar HPV dapat dicegah atau dikontrol maka antibodi harus mencapai permukaan mukosa genitalia.

Vaksin L1 VLP terutama menghasilkan *type-specific antibodies* yang tinggi sedang *cross-neutralizing antibodies* hanya dalam jumlah kecil (1/50), sehingga efek *cross-protection*-nya tidak jelas.

Vaksin L1 VLP hanya bermanfaat untuk profilaksis dan tidak untuk terapi papilloma yang sudah ada, karena L1 yang utuh tidak terdapat pada permukaan sel yang terinfeksi sehingga tidak terkena mekanisme imunitas. Selain itu L1 juga tidak terekspresi di sel basal epitel berlapis gepeng, tempat infeksi virus bertahan, sehingga sel ini juga tidak menjadi sasaran langsung dari mekanisme imunitas.

Sebagai alternatif adalah L2 VLP selain menghasilkan *neutralizing antibodies* juga menghasilkan *cross-neutralizing antibodies* yang luas misalnya L2 HPV 16, 18, 6. Homolog HPV yang satu dapat menetralkan 2 heterolog yang lainnya. Kekurangannya adalah antibodi yang dihasilkan relatif masih rendah sehingga perlu ke depan menciptakan vaksin yang dapat menghasilkan *cross-neutralizing antibodies* dengan titer yang tinggi.³⁰

Hadirin yang saya muliakan

Penelitian Klinik

Penelitian klinik telah dilakukan³⁰ antara lain Vaksin VLP 10-50 mg intramuskulus pada bulan 0, 1 atau 2, dan 6 dapat meningkatkan antibodi 50x lipat bila diberikan pada pasien yang *naive* dibandingkan dengan yang telah terinfeksi secara alami. Titer menurun 3x lipat sesudah suntikan terakhir. Pada penelitian lainnya, vaksin menunjukkan toleransi yang baik dan tidak terdapat efek samping yang berbahaya, kecuali nyeri lokal dari tempat suntikan.

Karena tujuan vaksin adalah untuk mencegah atau mengurangi infeksi HPV pada serviks maka perlu diketahui besarnya kadar antibodi di serviks. Antibodi IgG terdeteksi di sekret serviks maupun di dalam bilasan serviks dan vagina sesudah pemberian parenteral vaksin VLP. Kadarnya menurun 10x lipat pada sekitar ovulasi dan konstan pada pemakai pil kontrasepsi. Kadar antibodi pada yang terakhir ini 10x lebih rendah dari pada yang terda-

pat dalam serum. Jadi vaksin akan lebih efektif bila diberikan pada pemakai pil kontrasepsi.

Pada penelitian klinik lain wanita dengan DNA HPV 16 negatif dan HPV 16 seronegatif dibagi secara *random* menjadi 2 kelompok yaitu satu kelompok mendapat vaksinasi dan kelompok lainnya mendapat plasebo. Kemudian dievaluasi secara periodik. Ternyata hasilnya sangat bagus yaitu pada kelompok plasebo terjadi infeksi HPV 16 DNA positif (41/765) dan timbul neoplasia intraepitel serviks (NIS) 9/765 sedang pada kelompok vaksin tidak ada sama sekali (0/768).

Saat ini dikembangkan juga vaksin bivalent (HPV 16, 18) dan tetravalent (HPV 6, 11, 16, 18) jadi selain untuk kanker serviks juga untuk *genital warts*.

Penelitian yang dilakukan Harper, et al¹¹ untuk menilai efikasi bivalent L1-VLP melibatkan 1113 wanita berumur 15-25 tahun. Penelitian didesain secara *random* atau acak, dan vaksin atau plasebo diberikan pada bulan 0, 1, 6. Pemeriksaan DNA HPV dengan sitologi serviks dan bila positif dilanjutkan dengan pemeriksaan PCR. Kesimpulannya adalah *bivalent HPV vaccine* efektif untuk mencegah infeksi yang baru dan persisten dari HPV 16 dan 18, dan kaitannya dengan sitologi abnormal atau lesi. Vaksinasi terhadap infeksi tersebut dapat mengurangi kanker serviks.

2. *Chimeric VLP vaccine*, kombinasi L1 kapsid dengan gen E7.

Chimeric vaccine ini dapat menimbulkan antibodi sebagai tambahan selain respons T-cell terhadap L1 dan E7, sehingga selain mencegah infeksi HPV juga dapat melenyapkan sel basal yang terinfeksi HPV karena ekspresi antigen E7 terdapat di sel basal sedang antigen L1 tidak terekspresi.²⁷

Vaksin Pengobatan

Vaksin pengobatan berperan dalam melenyapkan sel yang terinfeksi HPV. Telah diketahui bahwa *cell mediated immunity* penting dalam mengontrol infeksi HPV. Terlihat adanya infiltrasi sel CD4+ dan CD8+ pada lesi prakanker (NIS) yang mengalami regresi spontan. Banyak cara untuk menimbulkan CTL (*cytotoxic-T lymphocyte*), umumnya adalah dengan menginduksi *antigen presenting cells* (APC) yang berperan memproses antigen virus dan mempresentasikannya kepada *major histocompatibility complex* sehingga dikenal oleh sistem imun dan terjadi respons CTL. Karena kanker yang ditimbulkan oleh HPV hanya mengekspresikan E6 dan E7 sehingga kerja vaksin ditujukan pada antigen E6 dan E7. Vaksin golongan ini adalah vaksin peptide, vak-

sin DNA, vektor virus dan vaksin berbasis *dendritic cell* (DC).²⁷

1. Vaksin peptide HPV

Antigen tumor dapat diklon, diekspresikan in vitro, kemudian dimurnikan untuk dijadikan vaksin. Protein ini diproses lebih lanjut menjadi antigen peptide yang lebih pendek dan dikombinasi dengan adjuvan seperti mycobacteria yang dimatikan atau dengan alum gel untuk menimbulkan reaksi radang setempat. Sel dendritik akan direkrut ke daerah suntikan oleh reaksi radang, dan akan mengambil protein/polipeptide antigen tumor dan mempresentasikannya kepada CD4+ dan CD8+ T cells melalui MHC-I dan II. Sekarang molekul *immunostimulatory* seperti IL-2 ditambahkan ke dalam vaksin untuk memprovokasi lebih lanjut respons imun.³¹

2. Vaksin DNA

Vaksin DNA digunakan karena aman, stabil, mudah diberikan dan dapat meningkatkan respons *cytotoxic T lymphocytes* (CTL) maupun antibodi.²⁷

Plasmid yang mengandung sekuens DNA antigen tumor, disuntikkan intramuskulus, dan akan diikat oleh sel dendritik setempat. Sel dendritik akan mengekspresikan antigen tumor dari plasmid tadi, mempresentasikan antigen tumor melalui molekul MHC-I dan II sehingga CD4+ dan CD8+ T cells bergerak ke arah antigen tumor. Sebagai tambahan plasmid yang berasal dari bakteri tersebut mempunyai sifat *immunostimulatory* yang intrinsik sehingga dapat meningkatkan efek in vivo.³¹

3. Vektor virus/bakteri

Antigen tumor diklon ke dalam vektor virus atau bakteri yang secara genetik direkayasa agar DNA penanda antigen tumor dapat sampai ke sel dendritik pasien. Virus atau bakteri ini tidak mampu menimbulkan patologi yang berarti karena sudah dilakukan perubahan genetika dalam pembuatan vektor. Meskipun demikian keberadaannya menarik perhatian sel imun setempat, sehingga antigen tumor dapat ditampilkan melalui permukaan sel dendritik melalui MHC-I dan II dan menstimulasi CD4+ dan CD8+ T cells.³¹ Ada beberapa keuntungan menggunakan vektor virus dalam vaksin yaitu mempunyai kemampuan menstimulasi beberapa bagian (*arm*) dari sistem imun, mampu membawa sisipan (*insert, vaccinia*) juga yang besar, dan dapat sebagai adjuvan; kerugiannya adalah berisiko pada pasien dengan imunitas rendah dan tidak efektif pada pasien berumur yang sudah ada imunitas sebelumnya.²⁷

4. Vaksin berbasis tumor *Dendritic Cell*

Sel dendritik diambil dari pasien, dan distimulasi in vitro yang diinkubasi dengan seluruh sel tumor, antigen protein/peptide tumor spesifik, ditransduksi dengan imunostimulator atau molekul kofaktor, atau kombinasi tersebut di atas. Sel dendritik yang sudah diaktivasi dan sudah mengekspresikan antigen tumor melalui molekul MHC-I dan II dikembalikan ke pasien. Dengan keadaan yang aktif ini maka ia mendorong respons CD4+ dan CD8+ T cells.³¹

Implementasi vaksinasi untuk pencegahan

Bila penelitian praklinik dan klinik sudah membuktikan bahwa vaksin HPV adalah aman dan efektif maka langkah selanjutnya adalah mengimplementasikannya.

1. Mengusahakan agar dapat diterima masyarakat karena dapat menyangkut kelompok usia remaja, apakah termasuk anak lelaki juga, apakah ditujukan untuk pencegahan penyakit hubungan seksual atau lebih diutamakan kepada kanker serviks, efeknya baru dirasakan setelah sekian lama.³⁰
2. Menentukan sasaran umur. Studi terkini dari the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Amerika Serikat mengungkapkan sebanyak 3% anak gadis telah melakukan hubungan seks sebelum umur 13 tahun, 18,6% seksual aktif sebelum berusia 15 tahun dan 59,2% sebelum berumur 18 tahun. Oleh karena itu bila vaksinasi dimulai pada umur 12 tahun maka akan dapat menjaring gadis-gadis sebelum aktif secara seksual dan terpapar dengan infeksi HPV.¹⁹
3. *Cost-effective*. Sanders dan Taira¹⁹ mencoba menghitung biaya vaksinasi dengan membuat suatu model yang dirancang dengan khusus, yaitu dengan 3x suntikan sebesar \$ 300 dan booster setiap 10 tahun sebesar \$ 100. Vaksinasi terhadap HPV risiko tinggi pada gadis usia *adolescent* (12 tahun) relatif *cost-effective* meskipun efikasi vaksin rendah hanya 35%. Bila vaksinasi pada semua gadis di Amerika Serikat berumur 12 tahun dilakukan maka lebih dari 1300 kematian karena kanker serviks dalam masa hidupnya dapat dihindarkan. Taira AV, et al³² menilai program vaksinasi terhadap HPV 16 dan 18 dengan membuat model *prevalence and infection rate* seluruh populasi atas grup umur, tingkat atau level aktivitas seksual pada tiap grup dan seks. Bahan penelitian dari penelitian klinik yang dipublikasi atau sumber yang tidak dipublikasi. Vaksin HPV 16/18 pada anak perempuan berumur 12 tahun dapat menurunkan kohort kanker serviks sebanyak 61,8% dengan *cost-effective*

ness ratio \$14,583 per quality-adjusted life year (QALY), sedang pada anak laki mereduksi kanker serviks 2,2% dengan penambahan (*incremental*) cost-effectiveness ratio \$442,039/QALY. Kesimpulan vaksinasi dengan HPV 16/18 pada laki-laki dan perempuan tidak *cost-effective* dibandingkan hanya dengan perempuan.

Hadirin yang saya muliakan

Apakah imunisasi HPV di Indonesia dapat menjadi pilihan sebagai alternatif?

Jumlah wanita Indonesia yang berumur 15-64 tahun adalah sebanyak 65.414.370 (Sensus), sedang jumlah Spesialis Patologi Anatomi sebanyak 277 orang dengan hanya 65 orang skriener yang terlatih.³³ Dengan sumber daya manusia yang tidak berimbang ditambah geografi Indonesia yang sedemikian luas dan terpencar, serta keadaan keuangan pemerintah saat ini maka program deteksi dini dengan tes Pap masih jauh dari harapan. Sebenarnya vaksinasi menjadi alternatif dalam pencegahan kanker serviks bagi wilayah yang belum dapat melaksanakan program deteksi dini dengan tes Pap. Seperti halnya pada program vaksinasi HBV yang diaplikasikan pada setiap bayi yang baru lahir, maka imunisasi vaksin HPV dapat dimulai pada usia tertentu, yaitu pada umur 10-14 tahun. Kendala yang terbesar adalah masalah dana karena biaya vaksin cukup mahal untuk ukuran negara sedang berkembang. Kalau dapat diasumsikan bahwa umur 10-14 tahun adalah usia yang mulai rawan terpapar dengan infeksi HPV maka usia yang disarankan adalah usia tersebut. Amerika misalnya mengambil batas umur awal pemberian adalah pada umur 12 tahun. Jumlah anak wanita Indonesia berumur 10-14 tahun adalah 10.000.000, maka biaya vaksin adalah sebanyak 3 kali 10 juta x \$100 atau \$ 3000 juta atau \$ 3 milyar atau dalam rupiah hampir mencapai 30 triliun rupiah. Tanpa bantuan Lembaga Internasional seperti WHO atau UNESCO maka program imunisasi sulit terlaksana. Tetapi di masa depan diharapkan dengan teknologi produksi yang makin maju seperti halnya vaksin-vaksin lain biaya dapat diperkecil sehingga dapat terjangkau bagi negara sedang berkembang. Hal lain yang perlu ditetapkan adalah jenis vaksin yang sesuai dengan tipe HPV yang ada di Indonesia.

Data dari RS Dr. Cipto Mangunkusumo menunjukkan bahwa HPV 16 hampir sama banyak dengan HPV 18 pada kanker serviks yaitu masing-masing 41,9% dan 37,8%; sedang tipe lain yaitu HPV 52 sebanyak 14,1%.¹³ Keadaan ini agak berbeda dengan hasil di dunia di mana HPV 16 yang paling dominan. Dengan demikian kalau akan diimple-

mentasikan, maka vaksin HPV yang dipilih minimal vaksin HPV bivalent (16 dan 18) dan akan lebih baik lagi kalau lebih dari bivalent agar bisa mencakup juga HPV 52.

Beban akibat kanker serviks

Tabel 6. Daftar Biaya Pemeriksaan dan Tindakan

| No | Pemeriksaan/tindakan | Biaya | Uraian |
|-------------------------|--|--------------------|--|
| Diagnostik | | | |
| 1 | Foto toraks | 58.000 | |
| 2 | BNO-IVP | 358.000 | |
| 3 | Kolposkopi | 60.000 | |
| 4 | Sistoskopi | 125.000 | |
| 5 | Rektoskopi | 150.000 | |
| 6 | CT scan | 1.450.000 | Opsional |
| 7 | MRI | 2.000.000 | Opsional |
| 8 | Patologi Anatomi | 85.000 | |
| 9 | Patologi Anatomi sediaan operasi | 400.000 | |
| 10 | Pemeriksaan darah tepi dan kimia darah | 400.000 | |
| 11 | EKG/jantung | 50.000 | |
| Tindakan/operasi | | | |
| 12 | Kauterisasi | 750.000 | Prakanker |
| 13 | Konisasi | 1.400.000 | Prakanker/ sangat awal |
| 14 | Histerektomi total | 2.700.000 | Stadium Ia I |
| 15 | Histerektomi Radikal | 5.000.000 | Stadium Ib/IIa |
| 16 | Nefrostomi | 1.500.000 | Hidronefrosis |
| Radioterapi | | | |
| 17 | Radiasi eksternal | 7.900.000 | |
| 18 | Radiasi Internal | 8.062.200 | |
| Kemoterapi | | | |
| 19 | Kemoterapi dasar (Cisplatinum)/kali | 350.000 150.000 | Mingguan /3-4 Mingguan, 3-4 seri |
| Antibiotika | | | |
| 20 | Antibiotika standar (suntikan) | 250.000 | Minimal 3 hari |
| Cairan infus | | | |
| 21 | Cairan untuk infus per botol | 7.500 | Postoperasi/ kemoterapi 4-6 botol/hari |
| 22 | Darah transfusi per 300 ml | 50.000 | 1000 ml untuk operasi |
| Hemodialisis | | | |
| 23 | Hemodialisis per 1 x | 650.000 | Gangguan ginjal/ uremia |
| Kamar | | | |
| 24 | Standar | 50.000 | |

Jumlah wanita Indonesia yang berumur 15-64 tahun adalah 65 juta dan prevalensi kanker serviks 0,05% berarti jumlah penderita kanker serviks berjumlah 32.500 penderita. Dari sejumlah di atas penderita dengan stadium Ia sebanyak 0,5% atau 160, stadium Ib-IIa 28% atau 9.100, IIB-IVa sebanyak 65% atau 21.000. Biaya pengobatan dengan berpatokan pada biaya yang terdapat dalam Tabel 6 adalah sbb.:

$$\begin{aligned} \text{Biaya operasi histerektomi total} \\ 160 \times \text{Rp } 3.000.000 &= \text{Rp } 480.000.000 \\ \text{Biaya operasi radikal} \\ \frac{1}{2} \times 9100 \times \text{Rp } 7.500.000 &= \text{Rp } 34.125.000.000 \end{aligned}$$

| | | |
|--|-----------|------------------------|
| Biaya radiasi | | |
| $\frac{1}{2} \times 9100 \times \text{Rp } 15.000.000$ | = Rp | 68.250.000.000 |
| Biaya radiasi | | |
| $21.000 \times \text{Rp } 15.000.000$ | = Rp | 315.000.000.000 |
| Total biaya | Rp | 417.855.000.000 |

Kalau beban pengobatan tersebut ditambahkan dengan beban kehilangan pekerjaan karena sakit dan beban karena meninggal (50%) maka diperkirakan beban dapat mencapai 1 triliun rupiah. Oleh karena itu kegiatan ke arah program pencegahan perlu dicarikan pemecahannya, salah satu adalah program vaksinasi atau imunisasi.

Ringkasan

Kanker serviks merupakan kanker yang terbanyak ditemukan di negara sedang berkembang termasuk di Indonesia. Human Papillomavirus merupakan penyebab kanker ini. Insiden dan prevalensi kanker serviks di negara maju berkat pelaksanaan program deteksi dini dengan tes Pap. Angka negatif palsu masih tinggi yaitu 50%. Program tersebut lebih cocok untuk negara maju karena memerlukan fasilitas yang memadai seperti pendanaan, tenaga skrinier, Spesialis Patologi-Anatomik, laboratorium dll. Di Indonesia program deteksi dini dengan tes Pap sulit dilaksanakan karena keterbatasan dana, tenaga dan fasilitas. Imunisasi dengan vaksin hepatitis B telah berhasil menurunkan kanker hati secara drastis. Dan imunisasi terhadap HPV sudah menjalani percobaan pada binatang dan uji coba klinik dan hasilnya cukup menggembirakan baik sebagai pencegahan infeksi HPV, maupun sebagai pengobatan terutama pada lesi prakanker. Pemberian mudah diberikan seperti imunisasi antara lain dengan suntikan intramuskulus yang tidak memerlukan fasilitas berlebih atau tenaga khusus. Sayangnya biaya produksi masih mahal sehingga masih perlu waktu, menunggu teknologi yang canggih sehingga biaya dapat ditekan atau pengembangan vaksin multivalent yang cocok bagi Indonesia. Peneliti-peneliti di Indonesia dan di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia khususnya berperan aktif untuk melakukan penelitian juga sehingga dapat memproduksi vaksin yang sesuai dengan keadaan di Indonesia. Perlu kerja sama dengan Lembaga Penelitian Internasional yang telah menguasai teknologi tinggi. Kerjasama ini telah dirintis dengan Universitas Leiden dengan ikut berpartisipasi dalam *Female Cervical Cancer Program* dan telah mendapat bantuan dana dari Masyarakat Uni Eropa. Kami ucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Lex A.W. Peters, PhD dan Prof. Jan Hendrik Peters dan staf yang telah mengajak kami bekerjasama dalam penelitian

HPV. Mudah-mudahan dalam waktu tidak terlalu lama vaksinasi HPV dapat dilaksanakan di Indonesia meskipun efeknya baru terlihat sesudah 10 tahun atau lebih.

Hadirin yang saya muliakan

Jelaslah bahwa tanpa ada penelitian yang bermutu dan membuka diri dengan dunia Internasional maka sulit bagi Indonesia untuk tampil di forum Internasional apalagi untuk mengejar ketertinggalan kita di segala bidang, baik di bidang penelitian maupun di dalam pengembangan pendidikan yang tepat guna dan berdayaguna. Perlu pendidikan yang mendorong minat mahasiswa untuk menelusuri, membaca kepustakaan yang saat ini lebih mudah didapat dibandingkan tahun-tahun sebelumnya berkat kemajuan di bidang komunikasi Internet dsb. Dengan timbulnya minat membaca hal-hal yang baru maka diharapkan daya imajinasi mahasiswa akan meningkat yang pada akhirnya akan menciptakan peneliti-peneliti yang tangguh. Oleh karena itu para mahasiswa FKUI pergunakanlah waktu anda dan jangan disia-siakan kesempatan yang terbuka di hadapan anda untuk menjadi sarjana yang tangguh bermanfaat bagi bangsa dan agama dan ikut mengangkat FKUI menjadi *World Class University*.

Hadirin yang saya muliakan

Saya sangat menyadari bahwa apa yang saya capai sekarang tidak terlepas dari keterlibatan banyak pihak, oleh karena itu pada akhir pidato ini terlebih dahulu saya mengucapkan syukur Alhamdulillah ke Hadirat Allah SWT yang telah memberikan tanggung jawab yang berlebih. Tidak ada yang lebih mulia di hadapan-Mu ya Allah selain dari orang yang beramal saleh untuk mengamalkan ilmu yang telah Engkau anugerahkan kepada orang yang Engkau ridhoi.

Saya sekeluarga bersyukur dan merasa sangat berbahagia dapat menjadi orang yang dapat diterima di lingkungan Guru Besar di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, suatu Universitas yang terpadang di Indonesia.

Saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. Endy M. Moegni, SpOG Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan staf yang telah mengusulkan saya menjadi Guru Besar, dan juga kepada Profesor dr. A. Bari Saifuddin, MPH, SpOG yang telah mensponsori pengusulan saya menjadi Guru Besar. Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Guru-Guru dan teman sejawat saya Profesor dr. Ratna Suprpti Samil, SpOG, FICS,

Prof. Dr. dr. Sudraji Sumapraja, SpOG; Profesor Dr. dr. Farid Anfasa Moeloek, SpOG; Profesor Dr. dr. Biran Affandi, SpOG; Profesor Dr. dr. Gulari H. Wiknjastro, SpOG, Profesor Dr. dr. Ichramsjah A. Rachman, SpOG; Profesor dr. Junizaf, SpOG; Profesor Dr. Med. Ali Baziad, SpOG; dr. Nugroho Kampono, SpOG yang telah berperan dalam pengusulan saya. Juga kepada Profesor dr. Ratna Suprapti Samil, SpOG, FICS, Profesor dr. Ariawan Soejoenoes, SpOG dan Profesor dr. Prayitno Prabowo, SpOG yang telah memberikan referensi kepada Dewan Guru Besar Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan menjadi bahan pertimbangan dalam pengusulan saya tersebut.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada Profesor dr. Hartono Abdurrachman, PhD, SpTHT Ketua Nominasi Guru Besar dan Profesor dr. Mpu Kanoko, PhD, SpPA Sekretaris Tim Nominasi Guru Besar, dan seluruh Dewan Guru Besar Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan Dewan Guru Besar Universitas Indonesia yang telah menyetujui pengusulan saya dan menerima saya di lingkungan Guru Besar. Demikian pula saya sampaikan terima kasih kepada Dewan Guru Besar FKUI Profesor Dr. dr. Cholid Badri, SpR, dan Profesor dr. Nurul Akbar, SpPD, KGEH Sekretaris Dewan Guru Besar FKUI; Ketua Senat Akademik FKUI Prof Dr. dr. Susworo, SpR, Dewan Guru Besar UI Profesor dr. M. Djakaria, SpR, dan Sekretaris Dewan Guru Besar Universitas Indonesia Profesor Dr. dr. Biran Affandi, SpOG yang telah menyetujui dan memperlancar proses pengusulan saya sebagai Guru Besar tetap FKUI dan atas kesediaannya menerima saya di lingkungan akademik yang terhormat.

Terima kasih saya ucapkan kepada Menteri Pendidikan Nasional RI Profesor Dr. Bambang Sudibyo dan Direktur Jendral Pendidikan Tinggi Profesor Dr. Ir. Satriyo Sumantri Brodjonegoro yang telah memberikan keputusan pengangkatan saya dalam Jabatan Guru Besar dalam bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi di FKUI.

Penghargaan dan terima kasih saya sampaikan kepada Rektor Universitas Indonesia Profesor dr. Usman Chatib Warsa, PhD yang telah mengusulkan saya untuk jabatan Guru Besar, dan bersedia memimpin upacara pengukuhan pagi ini.

Terima kasih kepada Dekan FKUI dr. Menaldi Rasmin, SpP(K), FCCP dan para Wakil Dekan FKUI atas proses pengusulan dan memberikan kesempatan pengukuhan menjadi Guru Besar pada hari ini. Juga ucapan terima kasih kepada Mantan Dekan FKUI Profesor dr. Ali Sulaiman, PhD, SpPD-KGEH yang selalu membantu dan mendorong saya dalam tugas-tugas yang saya emban.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Direktur RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Dr. Merdias Almatsier, SpS (K), serta mantan Direktur sebelumnya, Prof. Dr. dr. M. Ahmad Djojosedjito, SpB, MHA, dan mantan Direktur Almarhum Mayjen (Purn.) dr. Hidayat Hardjoprawito dan para Wakil Direktur atas kerjasamanya selama ini.

Kepada mantan Direktur Program Pascasarjana, Universitas Indonesia, Profesor Dr. dr. Iskandar Wahidiyat, SpA(K), Profesor Dr. dr. Farid Anfasa Moeloek, SpOG(K), dan Direktur Program Pascasarjana saat ini Profesor Dr. dr. Wachyuning Ramelan saya ucapkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program pascasarjana.

Kepada Profesor dr. A. Bari Saifuddin, MPH, SpOG(K); Profesor dr. Achmad Tjarta, SpPD, dan Profesor Dr. dr. Bambang Sutrisna, MHSc; Profesor Dr. dr. Agus Firmansyah, SpA(K), Profesor dr. Siti Boedina Kresno, SpPK; Profesor dr. Santoso Cornain, DSc; Dr. dr. Dinan Bratakusuma, SpOG; dr. Rainy Umbas, PhD, SpBU; dr. Halidah, PhD saya sangat berterima kasih karena telah berhasil mengantarkan saya untuk meraih Doktor dalam Bidang Kedokteran. Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada dr. Adang Bachtiar, MPH, DSc dan dr. Alida Harahap, PhD yang telah bersedia menjadi Pembimbing Kekhususan dalam Program S3.

Kepada Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi FKUI, dr. Endy M. Moegni, SpOG saya mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang tinggi, yang telah banyak membantu dan mendorong saya dalam mengemban tugas-tugas saya sebagai staf Departemen dan bahkan pada hari ini telah menugaskan dr. Andrijono dan staf lainnya untuk memimpin Panitia Pengukuhan saya dan bahkan berkenan menyelenggarakan acara syukuran di Departemen Obsteri dan Ginekologi. Begitu juga kepada mantan Kepala Bagian Profesor dr. Ratna Suprapti Samil, SpOG(K), Profesor dr. A. Bari Saifuddin, MPH, SpOG(K), dan dr. Nugroho Kampono, SpOG(K) yang telah membantu dan mendorong saya untuk mengembangkan diri.

Saya sangat berhutang budi dan sangat berterima kasih kepada Almarhum Profesor dr. Hanifa Wiknjastro, SpOG dan Almarhum dr. Tadjuluddin, SpOG yang telah menerima saya sebagai asisten di Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI dan dapat menimba ilmu dari Almarhum. Almarhum Profesor dr. Hanifa Wiknjastro-lah yang mengajari saya pembedahan radikal pada kanker ginekologi untuk pertama kalinya. Pembedahan radikal sekarang sudah menjadi standar pengobatan di RS Dr. Cipto Mangunkusumo bahkan di RS lainnya. Profesor dr.

Ratna Suprapti Samil, SpOG(K) sangat memperhatikan dan membimbing saya dalam keterampilan operasi ginekologi. Profesor dr. A. Bari Saifuddin, MPH, SpOG(K) banyak memberi ilmu kepada saya dalam bidang pendidikan.

Saya juga sangat berterima kasih kepada dr. Lukito Husodo, SpOG, Dr. dr. Rustam Effendi Harahap, SpOG yang telah mengajari saya dalam ilmu onkologi, pengetahuan dan keterampilan dalam bidang radioterapi.

Kepada Profesor Dr. dr. Sudraji Sumapraja, SpOG(K) dan Almarhum dr. Harun Harahap, SpOG saya juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan. Beliau-belaiulah yang untuk pertama kali membina saya sebagai calon staf Bagian Obstetri dan Ginekologi dengan kuldoskopinya.

Dr. Nugroho Kampono, SpOG(K), sahabat saya sejak mahasiswa, sangat membantu untuk bertahan dalam segala hal sejak saya masih dalam pendidikan, dan menarik saya menjadi staf di Subbagian Onkologi. Saya dan keluarga mengucapkan terima kasih dan saya sangat berhutang budi kepada beliau.

Ungkapan terima kasih juga saya sampaikan kepada sejawat saya yang telah banyak membantu dalam penelitian saya untuk mendapat gelar Doktor dan kerja sama adalah Profesor dr. Rukmini Mangunkusumo SpPA, dr. Budiningsih Siregar, MS, SpPA, dr. Endang R Hardjolukito, MS, SpPA, dr. Wirasmi, SpPA, dr. Emil Taufik, SpPA.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada dr. Emil Taufik, SpPA, dr. Budiningsih Siregar, MS, SpPA, dr. Nana Sutisna, SpR, Konsultan Radioterapi, dr. Arman A. Abdullah, SpR yang telah bersama-sama menjalin kerja sama membahas kasus-kasus onkologi dalam Konferensi Klinik setiap minggu.

Kepada sejawat staf Bagian Obstetri dan Ginekologi lainnya, dr. Mas Supardiman, SpOG, Profesor dr. Junizaf, SpOG(K), dr. Handaja, SpOG(K), dr. Muki Reksoprodjo, SpOG, dr. Iyan S. Wiraatmaja, SpOG(K), dr. Rusdi Samin, SpOG (Alm), dr. Enud J. Surjana, SpOG(K), Prof. Dr. dr. Biran Afandi, SpOG(K), Prof. Dr. dr. Gulardi H. Wiknjostastro, SpOG(K), Prof. Dr. dr. Farid Anfasa Moeleok, SpOG(K), Profesor Dr. dr. Ichramsjah A. Rachman, SpOG(K), dr. Surjono S.I. Santoso, SpOG(K), Dr. Med. M.J. Josoprawiro, SpOG(K), dr. Budianto Barnas, SpOG, dr. Lastiko Bramantyo, SpOG, Dr. dr. Teuku Zulkifli Jacoeb, SpOG(K), Dr. dr. Soegiharto Subijanto, SpOG(K), dr. Bambang Karsono, SpOG(K), dr. Trijatmo Rachimhadhi, SpOG(K), dr. Wachyu Hadisaputra, SpOG(K), dr. Djajadilaga, SpOG(K), dr. Hatma Tunggul Manik

Sukirna, SpOG(K) (Almarhum); dr. Julianto Wijtjaksono A.S., MOG, SpOG(K), dr. Budi Iman Santoso, SpOG(K), dr. Siti Dhyanti Wisnuwardhani, SpOG(K)(Alm.), Profesor Dr. Med. Ali Baziad, SpOG(K), dr. Noroyono Wibowo, SpOG(K), dr. Omo Abdul Madjid, SpOG(K), dr. Eka Rusdianto, SpOG(K), dr. Junita Indarti, SpOG, dr. Azen Salim, SpOG(K), dr. Yanto Kadarusman, SpOG(K) (Almarhum), dr. Andon Hestiantoro, SpOG(K), dr. Dwiana Ocviyanti, SpOG, Dr. Med. Damar P., SpOG, dr. J.M. Seno Adjie, SpOG, dr. Suskhan, SpOG(K), dr. I.P.G. Kayika, SpOG, dr. Fitriyadi Kusuma, SpOG, dr. Ali Sungkar, SpOG, dr. Yudianto Budi S., SpOG, dr. R. Muharam, SpOG, dr. Kanadi S. Sumapraja, SpOG, dr. Aria Wibawa, SpOG.

Saya juga mengucapkan terima kasih kepada Prof Dr. Peter Elliot dan Prof Robert Rome yang memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti *training* Onkologi di King George Hospital Sidney University dan Royal Women Hospital, Melbourne University. Terima kasih kepada Prof Dr. APM Heintz, PhD, Utrecht University yang memberikan kesempatan kepada *trainees* Program Konsultan Onkologi untuk bekerja dan latihan dalam keterampilan. Juga terima kasih kepada Prof Dr. Lex Alexander W. Peters dan Prof Jan Hendrik Peters dari Leiden University yang telah menjalin kerja sama penelitian dalam Female Cervical Cancer Program.

Kepada Dr. dr. Laila Nuranna Ketua Divisi Onkologi saya berterima kasih atas perhatian yang besar dan segala kerjasamanya dan terutama atas perhatian yang besar pada persiapan dan pelaksanaan Upacara Pengukuhan saya.

Khusus untuk sejawat saya yang lain di Subbagian Onkologi, dr. Sjahrul Sjamsuddin, SpOG(K) (Alm.), dr. Andrijono, SpOG(K), dr. Sigit Purbadi, SpOG(K), dr. Gatot Purwoto, SpOG, dr. Muchlis Lubis, SpOG, dr. Andi Darma Putra, SpOG, dr. Haryono Winarto, SpOG, saya ucapkan terima kasih atas kerjasama yang baik dengan penuh toleransi dan kebersamaan. Sejawat semua menjadi tulang punggung dan inspirasi bagi Subbagian. Pendidikan, penelitian dan pelayanan menjadi bergairah dengan kehadiran sejawat.

Kepada semua peserta PPDS Obstetri dan Ginekologi dan *trainee*: dr. Toto Imam S., SpOG, dr. Yudi M. Hidayat, SpOG, dr. Mirza Iskandar, SpOG, dr. Brahmana Askandar, SpOG, dr. Husaini, SpOG, dr. Elfahmi Noor, SpOG, dr. Irawan, SpOG, dr. Hariadi, SpOG saya ucapkan terima kasih atas perhatian dan kerjasamanya.

Kepada seluruh paramedik, nonmedik, dan ka-

ryawan di Bagian Obstetri dan Ginekologi saya mengucapkan terima kasih atas segala perhatian, bantuan dan kerjasama selama ini. Khusus paramedik, karyawan di Subbagian Onkologi, Pav. E/ Ria Bd. Wayan Parmhati, Roosye Mieke Lantu, AM Keb, Bd. Miatun, Bd. Heru Erdiawati, Zr. Mimin, Zr. Mawarni, Zr. Ni Putu Wisnu, Zr. Suyanti, Zr. Emiyati; Poliklinik Onkologi Zr. Umilarti, Zr. Sa'diah, Zr. Darmujiningsih, Zr. Mawar S., Zr. Soviana, Ny. Julianti Wahyuningsih, Sdr. Nurmansjah, Kamar Operasi Bd. Lani Indrawati, Bd. Upik Elidar, Zr. Tioris Tondang, Zr. Mimin Hermin, Zr. Widia Akhir Yani, Zr. Coryanti Mokoginta, Zr. Rianawati, Zr. Nurmawati, Zr. Ni Nengah Santun, Zr. Alfrida Tupa, dan dari Laboratorium Patologi Anatomi FKUI sdr. Nano saya tidak akan melupakan bantuan dan perhatian yang diberikan sehingga penelitian saya dapat berjalan lancar.

Kepada sdr. Tina Harti Kurniati, SH dan Siti Zubaedah dan Ny. Purwaningrum Karyoso yang telah bersusah payah membantu saya di dalam menyempurnakan dan pengurusan pengusulan saya dengan ini saya ucapkan terima kasih.

Kepada Sekretaris Subbagian Onkologi Ny. Purwaningrum K, dan Staf Sekretariat lainnya Sdr. Sambodo, Ny. Sudaryanti, Ny. Diah Anggraini, Sdr. Nanang Abdul Manaf, dan Sdr. Henri tidak lupa saya ucapkan terima kasih. Karena anda semua tugas-tugas subbagian termasuk penelitian saya menjadi lancar dan terkelola dengan baik.

Kepada Panitia Pengukuhan yang dipimpin oleh dr. Andrijono dan kepada seluruh anggota Panitia dengan ini saya dan keluarga sangat berterima kasih dan karena kerja keras sejawat maka Upacara Pengukuhan dapat berlangsung dengan sukses dan lancar.

Kepada almarhum dan almarhumah kedua orang tua dan keluarga besar saya. Doa saya sampaikan kepada Almarhum-Almarhumah kedua orang tua saya H.A. Aziz Gani dan Hj. Masmiah yang telah memberikan keteladanan dan akhlak Islami dan menumbuhkan cita-cita agar menjadi orang yang berilmu, bermanfaat bukan hanya kepada keluarga tetapi juga kepada sesama. Bukan hanya menumbuhkan cita-cita tetapi mereka juga mendorong, berusaha dan berdoa setiap saat kepada Allah SWT agar saya dapat berhasil mencapainya. Almarhum Oom R.M. Suprikto, tante H. Isnaniah dan, Almarhum Oom I.A. Moeis dan Almarhumah Tante Hj. Nooraini adalah orang-orang yang ikut berjasa dalam mencapai cita-cita saya. Pada hari ini Allah telah mengabulkan usaha dan doa mereka. Tidak lupa rasa terima kasih dan salam sujud saya kepada kedua Almarhum mertua saya H. Hasanuddin dan

Hj. Siti Aminah. Semoga Allah menerima amal baik mereka dan mengampuni dosa-dosa mereka, Amin.

Kepada saudara-saudara saya, sepupu-sepupu dan kerabat lainnya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, saya dan keluarga saya mengucapkan terima kasih atas dukungan dan perhatiannya.

Kepada istri tercinta Saniah Hasanuddin, tidak ada kata-kata tepat yang dapat diucapkan untuk segala hal yang telah diberikan baik sebagai istri, sebagai teman atau sebagai ibu, hanya Allah yang tahu. Susah ditanggung bersama dan senang disyukuri bersama sebagai nikmat dan karunia Allah. Kepada anak-anaku, Syahriz Ferdian dan istri Indah Tri Wahyuni beserta cucu tercinta Syahravindra Fadeyka Aziz, Syahrin Ferzandi, Finiantri Sari, Papa hanya berpesan dan berdoa agar kalian dapat membina dan mengisi kehidupan dan rumah tangga kalian menjadi kehidupan yang berarti dengan ridho dan berkah dari Allah SWT dan menjadikan rumah tangga kalian menjadi rumah surga.

Tidak lupa saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Panitia Promosi dan Syukuran yang dipimpin oleh dr. Andrijono.

Semoga amal, ibadah kita semua diterima Allah SWT, Amin.

Wabillahir taufiq walhidayah, wassalaamu'alai-kum warahmatullahi wabarakatuh.

RUJUKAN

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108
2. FIGO Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. *J Epidemiol Biostat*, 2001, 6
3. Mangunkusumo R. Aspek histopatologik kanker ginekologi. Pidato Pengukuhan Guru Besar Tetap FKUI, 22 Januari 2005
4. Cornain S, Mangunkusumo R, Nazar IM, Prihartono J. The ten most frequent cancer in Indonesia. *Pathology Base Cancer Registry Data of 1988-1992*. Dalam: *Cancer Registry in Indonesia*, National Cancer Registry Center, Jakarta 1997
5. Partoatmodjo M, Rosfein R, Gunawan S. A survey on cancer in 17 hospitals in Jakarta. Dalam: *Cancer in Asia and Pacific* (eds. Tjokronegoro dkk), Yayasan Kanker Indonesia, Jakarta 1988, hal 181-7
6. Cornain S, Rashid R, Nazar IM, Yusuf A, Asikin N, Sudarsono CS, Prihartono J. Program kerja sama penelitian dan registrasi kanker. Makalah-makalah Rapat Kerja Nasional YKI, 1992
7. Junita. Insiden HPV sitologik. *Divisi Sitopatologik Departemen Obstetri dan Ginekologi FKUI*, 2005, Komunikasi Pribadi.
8. Hatch KD. Cervical Cancer. Dalam: Berek JS, Hacker NF (eds). *Practical Gynecologic Oncology* 2nd edit. Williams & Wilkins, Baltimore 1994, pp 243-76

9. Aziz MF. Urogenital malignancy in female, 3rd Scientific Meeting Asian Society for Female Urology, Agustus 26-28, 2001, Bali, Indonesia
10. Sirait AM, Ariawan I, Aziz MF. Ketahanan hidup penderita kanker serviks di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, *Maj Obstet Ginekol Indones*, 1997, 22-3:182-90
11. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, Zaraf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G. Efficacy of bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus type 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1757-65
12. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999, 189:12-9
13. Schellekens MC, Dijkman A, Aziz MF, Siregar B, Cornain C, Kolkman-Uljee, Peter L AW, Fleuren GJ. Prevalence of single and multiple HPV types in cervical carcinomas in Jakarta, Indonesia. *Gynecol Oncol*, 2004, 93:49-53.
14. Singer A, French P. Natural history and epidemiology of cervical carcinoma. Dalam: MC Brien DCA dan Slater TF (eds). *Cancer of the uterine cervix*, Academic Press, 1984, 5-18
15. Boon ME, Suurmeijer AJH. The Pap smear. *Coulomb Press Leyden, Leyden* 1991, hal 2-3, 77-80, 108-10, 140
16. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention, and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*, 2001, 64: 1017-25
17. Meijer CJLM, Snijders PJF, van den Brule AJC. Screening for cervical cancer: Should we test for infection with high-risk HPV? *CMAJ*, 2000, 163: 535-8
18. Syrjanen K, Syrjanen S. Infection in human pathology. *Wiley & Sons*, 2000, pp. 11-12; 57
19. Sanders GD, Taira AI V. Cost effectiveness of potential vaccine for human papillomavirus. *Emerging Infectious Disease*, 2003, 9: 37-48
20. Winer RL, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infection. In: Rohan TE, Shah KV (eds). *Cervical cancer: From Etiology to prevention*. Kluwer Academic Publishers, 2004. pp. 143-67
21. Hager WD, Bush FM, McIlhenny JS. Human papilloma virus: A major unrecognized epidemic. *The Medical Institute*, Jan 22, 2004, 1-8
22. Kamath A. Gynecologic cancer prevention research at DHMC. *Dartmouth Undergraduate Journal of Science*, 2003, pp. 40-2
23. Laila Nuranna. Penanggulangan kanker serviks yang sahah dan andal dengan model proaktif-vo. *Disertasi Doktor dalam Ilmu Kedokteran*, 2005
24. Benedet JL, Ngan HYS, Hacker NF. Staging classification and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Oncol*, 2000, 70: 207-312
25. Rohan TE. The epidemiology of adenocarcinoma of the cervix. In: Rohan TE, Shah KV(eds). *Cervical cancer: From Etiology to prevention*. Kluwer Academic Publishers, 2004. pp. 217-30.
26. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical control. *Vaccine*, 2005, 23: 2388-94
27. Bell MC, Alvarez RD. Chemoprevention and vaccines: a review of the nonsurgical options for the treatment of cervical dysplasia. *Int J Gynecol Oncol*, 2005, 15: 4-12
28. Macdonald F, Ford CHJ, Casson AG. *Molecular Biology of Cancer*, 2nd edit Garland Science/Bios Scientific Publishers, 2004, pp 206-10
29. Tjalma WAA, Arbyn M, Paavonen J, Van Waes TR, Bogers JJ. Prophylactic human papillomavirus vaccines: the beginning of the end of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14: 751-61
30. Schiller JT, Lowy DR. Preventive human papillomavirus vaccine. Dalam: Rohan TE, Shah KV(eds). *Cervical cancer: From Etiology to prevention*. Kluwer Academic Publishers, 2004. pp. 325-38
31. Horig H, Kaufman HL. Current issues in cancer vaccine development. *Clinical immunology*, 1999, 92(3): 211-23
32. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerging Infectious Diseases*. www.cdc.gov/eid. Vol 10, No. 11, November 2004
33. Mangunkusumo R. *Komunikasi Pribadi*