

VAKSIN KANKER

Maksum Radji

*Laboratorium Mikrobiologi dan Bioteknologi Departemen Farmasi FMIPA,
Universitas Indonesia, Depok, 16424*

ABSTRACT

Cancer vaccines are medicines that work by stimulating or restoring the immune system's ability to fight cancers and disease. There are two types of cancer vaccines, prophylactic cancer vaccines, which are intended to prevent cancer from developing in healthy people, and treatment cancer vaccines, which are intended to treat already existing cancers by strengthening the body's natural defenses against cancer. This article discusses about cancer vaccines including the role of microbes that are responsible of human tumor, the mode of action of cancer vaccines and the efficacy of human papillomavirus (HPV) vaccines in preventing various benign and malignant conditions, including cervical cancers caused by HPV.

Keywords: *cancer vaccines, HPV vaccines.*

ABSTRAK

Vaksin kanker adalah sediaan farmasi yang bekerja menstimulasi respon imun untuk mengatasi sel kanker. Terdapat dua tipe vaksin kanker yaitu vaksin kanker propilaktik (cancer prophylactic vaccines), yang digunakan untuk mencegah terjadinya kanker dan vaksin kanker terapeutik (cancer therapeutic vaccines), yang digunakan untuk mengobati penyakit kanker dan meningkatkan daya tahan tubuh terhadap kanker. Artikel ini membahas berbagai hal tentang vaksin kanker termasuk mikroorganisme yang berperan dalam timbulnya sel kanker, cara kerja vaksin kanker khususnya vaksin human papillomavirus (HPV) dalam mengatasi kanker serviks yang disebabkan oleh HPV dan efikasi dari vaksin kanker.

Kata kunci: *vaksin kanker, vaksin HPV.*

PENDAHULUAN

Peranan sistem imun dalam mempertahankan tubuh terhadap serangan penyakit infeksi telah lama diketahui. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa sistem imun

selain mencegah penyakit infeksi, dapat juga melindungi tubuh dari adanya sel yang tidak diperlukan, sel abnormal dan sel-sel kanker (1).

Sistem imun merupakan suatu perangkat kompleks yang terdiri dari organ, jaringan dan sel-sel khusus

yang bekerja secara kolektif mempertahankan tubuh. Vaksin yang umumnya mengandung antigen spesifik dapat meningkatkan respon imun tubuh karena vaksin dapat menginduksi sel memori untuk bekerja lebih cepat dalam mengenali dan melindungi tubuh dari serangan antigen yang sama di kemudian hari. Sel-sel leukosit memegang peranan penting dalam melindungi tubuh dari serangan mikroorganisme ataupun terhadap keberadaan sel yang abnormal. Salah satu jenis sel leukosit yang berperan penting dalam imun spesifik adalah sel limfosit. Sekelompok sel limfosit yang berperan dalam respon imun spesifik ini adalah sel B dan sel T-sitotoksik. Sel B memproduksi antibodi, yang dapat mengenali dan mencegah terjadinya infeksi. Sel T sitotoksik yang juga dikenal dengan sel pembunuh (*killer T cells*), akan memusnahkan sel yang terinfeksi atau sel-sel abnormal dengan cara melepaskan zat yang bersifat toksik atau memicu sel agar melakukan distruksi sel (*apoptosis*). Vaksin kanker bekerja dengan cara mengaktifasi sel B dan sel T sitotoksik serta mengarahkan mereka untuk mengenali dan bekerja terhadap sel kanker tertentu. Pada umumnya sel kanker mengandung *self antigens* dan *non-self antigens* atau *cancer-associated antigens*. Keberadaan *cancer-associated antigens* tersebut dapat memicu sel B dan sel T-sitotoksik untuk bekerja menghancurkan sel-sel kanker. Disamping itu sel-sel kanker biasanya berukuran lebih besar dibandingkan dengan sel

normal, sehingga dapat merangsang respon imun bekerja terhadap sel kanker (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Vaksin kanker merupakan sediaan farmasi yang termasuk dalam senyawa *biological response modifiers*, yang bekerja untuk menstimulasi respon imun sehingga mampu mencegah terjadinya penyakit kanker. Terdapat dua jenis vaksin kanker yaitu *cancer prophylactic vaccines*, yang digunakan untuk mencegah terjadinya kanker dan *cancer therapeutic vaccines*, yang digunakan untuk mengobati penyakit kanker dan meningkatkan daya tahan tubuh terhadap kanker (7).

Vaksin kanker ditujukan untuk mencegah timbulnya penyakit kanker yang disebabkan oleh beberapa mikroorganisme yang bertanggung jawab terhadap terbentuknya sel-sel kanker (8). Diperkirakan sekitar 15 - 25 % jenis kanker yang didiagnosis di seluruh dunia disebabkan oleh mikroorganisme (9, 10). Beberapa jenis mikroorganisme yang berhubungan erat dengan terbentuknya sel kanker dapat dilihat pada Tabel 1.

INTERAKSI HPV DENGAN SEL HOSPES

Salah satu mikroorganisme yang berperan penting dalam terjadinya penyakit kanker serviks adalah *Human papilloma virus* (HPV). Di seluruh dunia, terdapat lebih dari 500.000 kasus kanker serviks yang menyerang wanita dan sekitar 275.000 diantaranya meninggal dunia tiap

Tabel 1. Beberapa jenis mikroorganisme yang dapat menimbulkan penyakit kanker (9,10)

Mikroorganisme	Jenis	Jenis kanker
Hepatitis B virus (HBV)	virus	Kanker hati
Hepatitis C virus (HCV)	virus	Kanker hati
Human papillomavirus (HPV) tipe 16, 18, dan tipe lainnya	virus	Kanker serviks; kanker vagina; kanker vulva; kanker orofaring; kanker anus; kanker penis
Epstein-Barr virus	virus	<i>Burkitt lymphoma</i> ; <i>Non-Hodgkin lymphoma</i> ; <i>Hodgkin lymphoma</i> ; kanker nasofaring.
Human T-cell lymphotropic virus 1 (HTLV1)	virus	<i>Acute T-cell leukemia</i>
<i>Helicobacter pylori</i>	bakteri	Kanker lambung
<i>Schistosoma hematobium</i>	parasit	Kanker empedu
<i>Opisthorchis viverrini</i>	parasit	<i>Cholangiocarcinoma</i>

tahunnya (11,12). Di Indonesia insidensi kanker serviks menempati urutan pertama dibandingkan dengan kasus penyakit kanker lainnya.

Human papilloma virus (HPV), merupakan virus DNA yang menginfeksi jaringan epitel manusia termasuk kulit, epitel anogenital dan mukosa mulut (13). Setelah masuk ke dalam sel epitel, virus akan menginfeksi sel keratinosit yang masih muda di lapisan basal epitelium (14). Virus tidak mensintesis enzim sendiri dan sangat tergantung pada siklus hidup sel hospesnya. Siklus hidup virus mengikuti diferensiasi dari sel epitel yang terinfeksi (15). Protein virus terdiri dari protein *early* (E1-E8) dan protein *late* L1 dan L2. Protein E1 dan E2 merupakan protein utama

untuk memulai proses replikasi virus (14). Protein E4 terlibat dalam reorganisasi sel sitoskeleton, sedangkan protein E6 dan E7 merupakan protein yang terdapat pada HPV yang bersifat onkogenik berfungsi pada proses transformasi sel hospes. Selama proses infeksi DNA HPV terdapat pada sitoplasma, akan tetapi pada tipe onkogenik, DNA HPV terintegrasi pada genom hospes, sehingga melalui integrasi ini dapat terjadi ekspresi yang berlebihan dari protein E6 dan E7 (13, 14). Kadar protein E6 dan E7 yang tinggi ini akan mempengaruhi fungsi *tumor suppressor* (protein p53) dan protein retinoblastoma (pRb), sehingga dapat menghambat proses *apoptosis* sel yang pada akhirnya dapat menyebabkan

terbentuknya sel tumor atau sel kanker (15). Dari seluruh wanita yang terinfeksi HPV, hanya sekitar 25% saja yang dapat menimbulkan terjadinya *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) dan hanya 1% diantaranya yang menderita kanker serviks (13).

Lebih dari 100 tipe HPV telah diidentifikasi (13), 40 tipe diantaranya menyebabkan infeksi anogenital pada wanita dan pria (15). Sebanyak 15 tipe HPV (tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 dan 82) beresiko sangat tinggi dalam menyebabkan penyakit kanker serviks; 3 tipe HPV beresiko tinggi (tipe 26, 53, 66); dan 12 diantaranya mempunyai resiko rendah yaitu HPV tipe 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 dan CP6108 (14).

DNA virus HPV terdeteksi pada 90% penderita kanker serviks (16) dan sekitar 70% penyebabnya adalah HPV tipe 16 dan tipe 18 (17). HPV tipe 16 dan 18 juga penyebab 80% kanker anus dan 30% kanker vulva (18). HPV ditularkan melalui hubungan seks, sekali penderita terinfeksi, HPV akan menjadi persisten dan menetap di dalam sel hospes (13).

VAKSIN KANKER PROPILAKTIK

Tujuan penggunaan vaksin kanker adalah untuk merangsang produksi antibodi netralisasi yang dapat menghambat infeksi virus yang menyebabkan timbulnya sel-sel kanker (vaksin propilaktik), atau

untuk mengeliminasi sel-sel yang abnormal dengan cara meningkatkan respon imun seluler (vaksin terapeutik) (19).

Vaksin kanker propilaktik adalah vaksin kanker yang ditujukan untuk mencegah terjadinya penyakit kanker yang disebabkan oleh mikroorganisme. Upaya pengembangan vaksin propilaktik untuk mencegah terjadinya penyakit kanker yang disebabkan oleh mikroorganisme tidak terlepas dari kemampuan peneliti untuk mengidentifikasi mikroorganisme yang bertanggung jawab terhadap terjadinya penyakit kanker.

Cara vaksin kanker propilaktik meningkatkan respon imun mirip dengan cara kerja vaksin tradisional, yaitu berdasarkan jenis antigen yang digunakan sebagai vaksin untuk menimbulkan respon imun sehingga apabila ada invasi mikroorganisme yang masuk akan segera dikenali dan dimusnahkan. Dengan demikian jika mikroorganisme yang bertanggung jawab terhadap proses terjadinya sel kanker dapat dicegah maka terbentuknya sel kanker itupun akan dapat dihindari.

Pada tahun 2006 *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat telah menyetujui penggunaan vaksin kanker (Gardasil®), yang dapat mencegah infeksi HPV tipe 16 dan tipe 18 yang menjadi penyebab utama (70%) terjadinya kasus penyakit kanker serviks di seluruh dunia. Gardasil juga dapat mencegah infeksi HPV tipe 6 dan tipe 11 yang dapat menyebabkan *genital warts* (20). Kasus *geni-*

tal warts ini 90 % disebabkan oleh infeksi HPV tipe 6 dan tipe 11. Pada tahun 2008 FDA memberikan persetujuan penggunaan Gardasil untuk pencegahan kanker vulva dan kanker vagina. Gardasil diproduksi oleh *Merck & Company*, merupakan vaksin *quadrivalent*, diproduksi melalui teknik rekayasa protein, terdiri dari 4 tipe *virus-like particles* (VLPs), masing-masing identik dengan protein kapsid virus dari HPV tipe 6, 11, 16 dan 18, sehingga dapat merangsang pembentukan antibodi terhadap HPV tipe 6, 11, 16 dan 18 (20, 21).

Imunisasi Gardasil dianjurkan diberikan pada wanita berumur 9-12 tahun, akan tetapi dapat juga diberikan pada wanita yang berumur antara 9-26 tahun. Imunisasi yang paling efektif diberikan pada wanita yang belum pernah melakukan hubungan seks (22). Jadwal imunisasi adalah diberikan sebanyak 3 kali suntikan intra muskular 0,5 ml Gardasil pada 0, 2 dan 6 bulan (23).

Efektifitas vaksin Gardasil diperkirakan antara 70-100% dan diperkirakan dapat mengurangi insidensi kasus kanker serviks sampai 90%. Lama proteksi vaksin belum diketahui akan tetapi dari beberapa penelitian diperkirakan sampai 5 tahun (15, 24).

Efek samping vaksin Gardasil jarang ditemukan, umumnya berupa rasa sakit pada tempat penyuntikan, gatal, demam ringan, mual, *dizziness*, diare, muntah, sakit kepala, batuk, lesu dan insomnia (20). Adapun kontraindikasinya adalah

tidak boleh diberikan pada wanita hamil, wanita yang sedang sakit berat dan hipersensitif terhadap komponen vaksin (22).

Vaksin kanker profilaktik terhadap HPV yang kedua adalah *Cervarix*[®], diproduksi oleh *GlaxoSmith-Kline*, penggunaannya telah disetujui di Uni Eropa. Vaksin *Cervarix* ini merupakan vaksin *bivalent*, yang terdiri dari *virus-like particles* (VLPs) HPV tipe 16 dan 18, sehingga hanya dapat mencegah infeksi HPV tipe 16 dan 18 saja (21). Penggunaan vaksin kanker untuk mencegah infeksi HPV tipe 16 dan 18 ini telah memberikan perlindungan dan mengurangi resiko terjadinya kanker serviks, kanker vagina, kanker vulva, bahkan dapat juga mencegah infeksi kronis lain yang dapat menyebabkan kanker pada anus, penis dan orofaring (20, 25). Cara pemberian vaksin *Cervarix*, sama dengan cara pemberian vaksin Gardasil, yaitu diberikan 3 kali 0,5 ml secara intra muskular pada 0, 1 dan 6 bulan (15).

Beberapa penelitian menggunakan vaksin *bivalent* ini menunjukkan bahwa efektifitas vaksin *Cervarix* cukup tinggi yaitu mencapai lebih dari 90%, dan dapat bertahan sampai 4,5 tahun (26, 27).

Disamping kedua jenis vaksin diatas, vaksin kanker profilaktik lainnya yang telah disetujui oleh FDA Amerika Serikat adalah vaksin HBV, yaitu vaksin virus hepatitis B dan saat ini telah digunakan di seluruh dunia. Infeksi kronis virus hepatitis B dapat menimbulkan kanker hati. Vaksinasi

HBV yang diberikan segera setelah bayi dilahirkan dapat mencegah dan mengurangi insidensi penyakit kanker hati (28).

VAKSIN KANKER TERAPETIK

Vaksin kanker terapeutik adalah vaksin kanker yang digunakan untuk memperlambat atau mencegah pertumbuhan sel kanker dan untuk mengeliminasi sel-sel kanker yang tidak dapat dimusnahkan dengan cara terapi konvensional. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mendapatkan vaksin terapeutik untuk mengobati kanker serviks yang disebabkan oleh HPV. Walaupun beberapa kandidat vaksin terapeutik HPV telah dikembangkan untuk memperoleh respon imun sel T sitotoksik terhadap sel-sel kanker serviks, namun diperkirakan vaksin yang paling menjanjikan adalah vaksin yang dapat menghambat ekspresi onkoprotein E6 dan E7 HPV. Vaksin terapeutik yang ditujukan pada onkoprotein E6 dan E7 ini diharapkan mampu menghentikan pertumbuhan kembali sel kanker yang disebabkan oleh HPV (14, 16).

Pengembangan vaksin kanker terapeutik memerlukan pemahaman terhadap bagaimana interaksi antara sistem imun dengan sel kanker terjadi. Umumnya sistem imun tidak dapat mengenali sel-sel kanker sebagai suatu substansi asing, sehingga sistem imun tidak melakukan serangan terhadap sel-sel kanker. Hal ini disebabkan karena sel kanker

terdiri dari senyawa *self antigens* dan *non-self antigens (cancer-associated antigens)*. Sel kanker kadangkala mengalami mutasi genetik sehingga sel kanker tidak lagi dikenali sebagai *cancer-associated antigens*. Disamping itu sel kanker memproduksi senyawa kimia yang dapat menghambat respon imun dari sel T-sitotoksik. Dengan demikian sekalipun sel kanker dapat dikenali sebagai sel asing akan tetapi seringkali lolos dari serangan sistem imun tubuh (29).

Efektifitas vaksin kanker terapeutik, tergantung pada (i). selektivitas vaksin yang dapat merangsang respon imun spesifik terhadap sasaran sel kanker yang tepat; (ii). respon imun yang dirangsang oleh vaksin kanker harus sangat kuat dan mampu mengatasi barrier yang dibuat oleh sel kanker, sehingga sel kanker tidak dapat lolos dari serangan antibodi dan sel T-sitotoksik. Berdasarkan pemahaman tersebut dapat dirancang suatu vaksin kanker terapeutik yang mampu mengatasi perkembangan sel-sel kanker (30, 31).

Vaksin kanker terapeutik dibuat dengan menggunakan antigen yang berasal dari sel kanker. *Cancer-associated antigens* yang digunakan antara lain berupa senyawa karbohidrat, glikoprotein dan gangliosida. Vaksin kanker terapeutik dapat juga dibuat dari sel-sel kanker yang telah dilemahkan atau dimatikan yang mengandung *cancer-associated antigens*. Sel-sel kanker tersebut dapat berasal dari penderita sendiri (vaksin autologus), atau berasal dari penderita

kanker lainnya (vaksin allogenetik). Berbagai jenis *cancer-associated antigens*, yaitu molekul yang berasal dari sel-sel kanker termasuk sel kanker payudara, prostat, kolon, pankreas, paru-paru, rahim dan sel kanker kulit, telah digunakan sebagai kandidat vaksin kanker terapeutik. Molekul-molekul spesifik, antara lain ***carcinoembryonic antigen (CEA)***, ***cancer testis antigens***, ***Mucin-1 (MUC1)***, ***gangliosida*** dan ***mutan protein p53***, telah diteliti sebagai kandidat vaksin kanker (1, 5, 6, 32, 33, 34, 35, 36). Walaupun berbagai jenis antigen yang berhubungan dengan sel kanker telah berhasil diidentifikasi kapasitasnya dalam merangsang respon imun khususnya respon imun selular, namun respon imunnya masih sangat bervariasi dan masih dibutuhkan penelitian-penelitian lanjutan untuk menemukan jenis *cancer-associated antigens* baru yang mampu menstimulasi respon imun yang potensial dalam mengatasi berbagai sel kanker (37). Sampai saat ini beberapa vaksin kanker terapeutik masih terus dikembangkan dan sedang dalam fase uji klinik (38).

KESIMPULAN

Vaksin kanker adalah sediaan farmasi yang berfungsi untuk menstimulasi respon imun sehingga mampu mengatasi penyakit kanker. Terdapat dua jenis vaksin kanker yaitu vaksin kanker profilaktik yang digunakan untuk mencegah terjadinya kanker dan vaksin kanker

terapeutik yang digunakan untuk mengobati penyakit kanker dan meningkatkan daya tahan tubuh terhadap kanker. Vaksin kanker yang telah disetujui penggunaannya oleh FDA Amerika Serikat adalah vaksin profilaktik untuk mencegah timbulnya penyakit kanker serviks yang disebabkan oleh *human papilloma virus* (HPV) dan vaksin kanker untuk mencegah penyakit kanker hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B.

Efektifitas vaksin kanker yang dapat mencegah kanker serviks (Gardasil dan Cervarix) sekitar 70-100% dan diperkirakan dapat mengurangi insidensi kasus kanker serviks sampai 90%. Lama proteksi vaksin diperkirakan sampai 5 tahun, jika diberikan pada wanita yang berumur antara 9-26 tahun dan belum pernah melakukan hubungan seks.

Saat ini vaksin kanker terapeutik yang ditujukan untuk terapi kanker masih terus dikembangkan. Berbagai kandidat vaksin kanker terapeutik masih dalam fase uji klinik dan belum ada yang disetujui penggunaannya untuk pengobatan kanker.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pardoll DM. 2008. Cancer immunology. In: MD Abeloff, JO Armitage, JE Niederhuber, MB Kastan, WG McKenna, editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone.
2. Murphy KM, P Travers, M Walport, editors. 2007. *Janeway's*

- Immunobiology*. 7th ed. New York: Garland Science.
3. Waldmann TA. 2006. Effective cancer therapy through immunomodulation. *Annual Review of Medicine*; **57**: 65–81.
 4. Emens LA. 2008. Cancer vaccines: On the threshold of success. *Expert Opinion on Emerging Drugs* ; **13**(2): 295–308.
 5. Sioud M. 2007. An overview of the immune system and technical advances in tumor antigen discovery and validation. *Methods in Molecular Biology*; **360**: 277–318.
 6. Pazdur MP, JL Jones. 2007. Vaccines: An innovative approach to treating cancer. *Journal of Infusion Nursing*; **30** (3):173–178.
 7. Lollini PL, F Cavallo, P Nanni, G Forni. 2006. Vaccines for tumor prevention. *Nature Reviews Cancer*; **6** (3):204–216.
 8. Frazer IH, DR Lowy, JT Schiller. 2007. Prevention of cancer through immunization: Prospects and challenges for the 21st century. *European Journal of Immunology*; **37**(Suppl 1):S148–S155.
 9. Parkin DM. 2006. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*; **118**(12): 3030–3044.
 10. Mueller NE. 2003. Cancers caused by infections: Unequal burdens. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*; **12**(3): 237s.
 11. Schiffman M, PE Castle, J Jeronima, AC Rodrugues, S Wacholder. 2007. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*; **370**: 890-907.
 12. Lowy DR, JT Schiller. 2006. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *Journal of Clinical Investigation*; **116**(5): 1167–1173.
 13. Urman CO, AB Gottlieb. 2008. New viral vaccines for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol*; **58**: 361-70.
 14. Gnanamony M, A Peedicayil, P Abraham. 2007. An overview of human papillomaviruses and current vaccine strategies. *Indian J Med Microbiol*; **25**: 10-7.
 15. Wang KL. 2007. Human papillomavirus and vaccination in cervical cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*; **46**: 352-62.
 16. Roden R, TC Wu. 2003. Preventative and therapeutic vaccines for cervical cancer. *Expert Rev Vaccines*; **2**: 495-516.
 17. Rouzier R, C Uzan, P Collinet. 2007. HPV vaccination: Principles, results and future perspectives. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*; **36**: 13-8.
 18. Chesson HW, DU Ekwueme, M Saraiya, LE Markowitz. 2008. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. *Emerg Infect Dis*; **14**: 244-51.
 19. Hung Chien-Fu, A Monie, RD Alvarez, TC Wu. 2007. DNA vaccines for cervical cancer: From

- bench to bedside. *Exp Mol Med*; **39**: 679-89.
20. Sharma R, CL Sharma. 2007. Quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine: The first vaccine for cervical cancers. *J Cancer Res Ther*; **3**: 92-5.
 21. Hildesheim A, R Herrero, S Wacholder, AC Rodriguez, D Solomon, MC Bratti, *et al.* 2007. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with pre-existing infection: A randomized trial. *JAMA*; **298**: 743-53.
 22. Ackerman LK. 2008. Update on immunizations in children and adolescents. *Am Fam Physician*; **77**: 1561-68.
 23. Markowitz LE, EF Dunne, M Saraiya, HW Lawson, H Chesson, ER Unger, *et al.* 2007. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *MMWR Recomm Rep*; **56**: 1-24.
 24. Villa LL, RL Costa, CA Petta, RP Andrade, J Paavonen, OE Iversen, *et al.* 2006. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*; **95**:1459-66.
 25. Block SL, T Nolan, C Sattler, E Barr, KE Giacoletti, CD Marchant, *et al.* 2006. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*; **118**: 2135-45.
 26. Paavonen J, D Jenkins, FX Bosch, P Naud, J Salmerón, CM Wheeler, *et al.* 2007. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: An interim analysis of a phase III double-blind randomized controlled trial. *Lancet*; **369**: 2161-70.
 27. Harper DM, EL Franco, CM Wheeler, AB Moscicki, B Romanowski, CM Roteli-Martins, *et al.* 2006. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomized control trial. *Lancet*; **367**: 1247-55.
 28. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. 2005. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. *Morbidity and Mortality Weekly Report*; **54**(No. RR-16):1-23.
 29. Rivoltini L, P Canese, V Huber, *et al.* 2005. Escape strategies and reasons for failure in the interaction between tumor cells and

- the immune system: How can we tilt the balance towards immune-mediated cancer control? *Expert Opinion on Biological Therapy*, **5**(4): 463–476.
30. Renkvist N, C Castelli, PF Robbins, G Parmiani. 2001. A listing of human tumor antigens recognized by T cells. *Cancer Immunology and Immunotherapy*, **50**(1): 3–15.
 31. Parmiani G, V Russo, A Marrari, et al. 2007. Universal and stemness-related tumor antigens: Potential use in cancer immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, **13**(19): 5675–5679.
 32. Curigliano G, G Spitaleri, M Dettori, et al. 2007. Vaccine immunotherapy in breast cancer treatment: Promising, but still early. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **7**(9): 1225–1241.
 33. Lollini PL, G Forni. 2003. Cancer immunoprevention: Tracking down persistent tumor antigens. *Trends in Immunology*, **24**(2): 62–66.
 34. Parmiani G, A De Filippo, L Novellino, C Castelli. 2007. Unique tumor antigens: Immunobiology and use in clinical trials. *The Journal of Immunology*, **178**(4): 1975–1979.
 35. Finn OJ. 2008. Cancer immunology. *The New England Journal of Medicine*, **358**(25): 2704–2715.
 36. Schlom J, PM Arlen, JL Gulley. 2007. Cancer vaccines: Moving beyond current paradigms. *Clinical Cancer Research*, **13**(13): 3776–3782.
 37. Schlom J, PM Arlen, JL Gulley. 2007. Cancer vaccines: Moving beyond current paradigms. *Clinical Cancer Research*, **13**(13): 3776–3782.
 38. Rosenberg SA, JC Yang, NP Restifo NP. 2004. Cancer immunotherapy: Moving beyond current vaccines. *Nature Medicine*, **10**(9): 909–915.