

Peran Human Papillomavirus (Hpv) Beta pada Lesi Keratinositik

Trivanie Sherly Elona, Riesye
Arisanty, Maria Angela Putri
Maharani

Department Patologi
Anatomik, Fakultas
Kedokteran, Universitas
Indonesia
Rumah Sakit Dr. Cipto
Mangunkusumo
Jl. Salemba Raya No. 6,
Jakarta

Penulis korespondensi: dr. Riesye
Arisanty
email: riesye@gmail.com,
vaniesherly@gmail.com,
ma.putri.m@gmail.com

ABSTRAK

Karsinoma keratinositik adalah karsinoma yang berasal dari keratinosit pada lapisan epidermis kulit. Karsinoma sel skuamosa (KSS) merupakan karsinoma keratinositik tersering kedua yang berkaitan dengan paparan sinar ultraviolet (UV). Infeksi Human papillomavirus (HPV) sering dikaitkan dengan patogenesis lesi keratinositik, terutama HPV genus beta yang ditemukan pada lesi KSS pasien dengan epidermodysplasia verruciformis (EV). Berbeda dengan HPV alfa yang merupakan penyebab utama karsinoma serviks, HPV beta hanya terlibat dalam inisiasi karsinogenesis KSS yang dibuktikan dengan peningkatan viral load HPV beta (seperti HPV5 dan HPV8) pada lesi prekanker seperti keratosin aktinik dibandingkan pada lesi KSS kulit (< 1 kopi per sel). Oleh karena itu, dibutuhkan kofaktor lainnya untuk patogenesis KSS, seperti paparan UV, inflamasi kronik, faktor genetik, dan kondisi immunosupresi.

Kata kunci: Lesi keratinositik, karsinoma sel skuamosa, human papillomavirus beta.

PENDAHULUAN

Prevalensi dan insiden karsinoma kulit di dunia meningkat pada beberapa dekade terakhir. Karsinoma kulit diklasifikasikan menjadi dua jenis utama, yaitu melanoma, dan non melanoma atau keratinositik. Karsinoma keratinositik adalah karsinoma yang berasal dari keratinosit pada lapisan epidermis kulit. Karsinoma sel basal (KSB) memiliki prevalensi tertinggi secara global, diikuti oleh karsinoma sel skuamosa (KSS) dengan jumlah insiden mencapai 1 juta kasus setiap tahun di Amerika Serikat. KSS lebih banyak menyerang ras kaukasian (7–11%).^{1,2} Berdasarkan data histopatologi Departemen Patologi Anatomi dan rekam medis Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) dr. Cipto Mangunkusumo tahun 2014–2017, keganasan kulit tersering adalah KSB (66,9%), KSS (27,4%), dan melanoma maligna (5,7%). KSS lebih banyak menyerang perempuan yang berusia di atas 60 tahun (51,3%). Ketahanan hidup 10 tahun setelah pembedahan mencapai 90% untuk kasus KSS kulit, tetapi akan turun secara signifikan apabila sudah ditemukan metastasis.^{2,3}

Faktor risiko karsinoma keratinositik adalah paparan sinar ultraviolet (UV), dan kondisi immunosupresi. Studi terdahulu memaparkan bahwa lesi KSS lebih banyak ditemukan pada area tubuh yang terpapar sinar matahari, seperti area kepala, dan leher.³ Pasien-pasien immunosupresi, seperti penerima transplantasi organ dan epidermodysplasia verruciformis (EV), memiliki risiko sampai 100 kali lipat terkena karsinoma keratinositik. Selain paparan sinar UV dan status immunosupresi, infeksi human papillomavirus (HPV) diduga kuat berkontribusi dalam patogenesis karsinoma keratinositik karena ditemukannya DNA HPV pada pasien EV dengan KSS kulit.^{1,4,5}

Human papillomavirus (HPV) diklasifikasikan dalam lima genus, dan terdiri atas lebih dari 200 tipe. Data epidemiologik dan biologi molekuler menyatakan bahwa HPV genus beta merupakan genus HPV yang berkaitan dengan kejadian KSS kulit. Diketahui bahwa terdapat perbedaan struktur HPV beta dengan genus alfa (etiologi karsinoma serviks), seperti tidak adanya protein E5, dan perbedaan sifat protein E6 dan E7 pada HPV beta, sehingga sifat HPV beta tidak invasif seperti HPV alfa. Ditemukan pula peningkatan viral load HPV beta (seperti HPV5, dan HPV8) pada lesi prekanker seperti keratosis aktinik (KA) dibandingkan pada lesi KSS kulit (< 1 kopi per sel) menguatkan hipotesis bahwa infeksi HPV beta berperan pada inisiasi patogenesis karsinoma keratinositik.^{4,6} Oleh karena itu, penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan kajian mengenai infeksi HPV beta, dan perannya dalam patogenesis lesi keratinositik.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Human papillomavirus (HPV) merupakan virus tidak berkapsul dari keluarga Papillomaviridae yang memiliki untai ganda DNA.⁷ Virus berbentuk icosahedral dengan 72 kapsomer ini pertama kali ditemukan melalui

mikroskop elektron pada tahun 1949 oleh Strauss et al. Pada tahun 1976, Hausen membuktikan bahwa terdapat hubungan antara HPV dan karsinoma serviks dengan menemukan dua untai DNA HPV (HPV16, dan -18) dari jaringan biopsi karsinoma serviks.^{8,9} Saat ini, terdapat lebih dari 200 tipe HPV yang telah diketahui dan diklasifikasikan menjadi 5 genus berdasarkan homolog sekuens DNA gen L1 (mengkode protein kapsid L1), yaitu alfa, beta, gamma, mu, dan nu.¹⁰⁻¹³

Setiap genus terdiri atas beberapa spesies, dan setiap spesies terdiri atas beberapa tipe. Papillomavirus alfa meliputi spesies dengan tropisme kutaneus seperti alfa-4 (HPV2, -27, dan -57 yang berkaitan dengan kutil), dan tropisme membran mukus seperti alfa-6 (HPV6 dan -11 yang berkaitan dengan kutil kelamin) atau alfa-9 (HPV-16, -31, -33, -35, -52, dan -58 yang berkaitan dengan karsinoma serviks). Papillomavirus beta terdiri atas lima spesies dengan tropisme kutaneus seperti HPV6, dan -11, serta -5 dan -8 yang dikenal juga sebagai tipe EV karena terdeteksi pada pasien EV. Genus gamma, mu, dan nu juga merupakan tropisme kutaneus yang menyebabkan kutil. Tabel 1 memperlihatkan contoh beberapa genotipe HPV, dan penyakitnya.¹⁰⁻¹³

Tabel 1. Genotipe HPV dan penyakit terkait.¹³

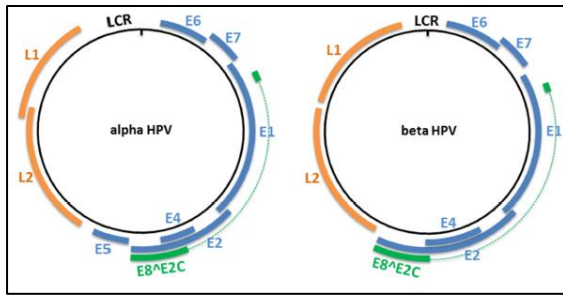
Human papillomavirus	Genotipe HPV	Penyakit
Onkogenik atau risiko tinggi	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Lesi prekanker dan karsinoma serviks, anus, vagina, vulva, penis, dan orofaring.
Risiko rendah	6, 11	Kondiloma akuminata, papilomatosis laring berulang.
Kemungkinan besar karsinogenik	68	Karsinoma serviks.
Kemungkinan kecil karsinogenik	5, 8	Karsinoma sel skuamosa kulit pada EV.
Kemungkinan karsinogenik	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97	Hubungan dengan lesi kanker dan prekanker belum dikonfirmasi.

Transmisi HPV terjadi melalui kontak langsung, seperti HPV alfa (tropisme mukosa) yang paling sering ditransmisikan melalui kontak seksual. Penelitian hewan coba menyatakan bahwa HPV mampu bertahan pada permukaan benda, dan mempertahankan infektivitasnya hingga 8 minggu atau 1 tahun dalam sel epitel yang telah terdesfoliasi.⁹

Genom HPV dibagi menjadi tiga regio, yaitu E (early), L (late), dan LCR (long control region). Regio E mengkode protein E (gen E1–E2, E4–E7) yang bertanggung jawab untuk replikasi (gen E1 dan E2), transkripsi (gen E2), pelepasan virus (gen E4), dan pengkondisian lingkungan agar virus dapat bereplikasi termasuk menghindari sistem imun serta proliferasi sel epitel (gen E5). Transkripsi menghasilkan protein tambahan E6/E7, E1/E4, dan E8/E2 (E8 adalah fragmen E1) dari promotor intragen. Protein E8/E2 dapat

menggantikan fungsi protein E5. Gen L mengkode protein kapsid L1 dan L2, sementara LCR mengandung element regulator cis, dan terlibat dalam regulasi replikasi virus, dan ekspresi gen virus.⁹

Perbedaan penting pada struktur HPV alfa dan beta adalah HPV beta tidak mengekspresikan onkoprotein E5. Protein E5 berperan penting dalam adaptasi lingkungan selular untuk replikasi HPV alfa sedemikian rupa pada lapisan mukosa, sehingga ketidakberadaan E5 pada HPV beta memberikan hipotesis bahwa keberadaan E5 tidak memiliki keuntungan yang berarti untuk replikasi virus di jaringan kulit. Perbedaan struktur lainnya adalah LCR, dan DNA yang lebih pendek pada HPV beta. Secara keseluruhan, pengaruh perbedaan struktur ini terhadap replikasi, dan transkripsi virus belum diketahui secara jelas (Gambar 1).^{14,15}



Gambar 1. Perbandingan genom DNA untai ganda antara HPV alfa dan beta.¹⁶

1. Siklus Replikasi HPV

Genom HPV terdiri atas delapan gen yang diekspresikan melalui 2 tahap siklus virus, yaitu tahap awal atau early (E1, E2, E4, E5, E6, dan E7), dan lanjutan atau late (L1 dan L2). Pada tahap awal, gen HPV berperan dalam replikasi virus, mengatur produk awal gen, dan bertanggung jawab untuk patogenitas virus guna mengganggu siklus sel inang. Gen lanjutan HPV mengkode protein kapsid, dan terlibat dalam perakitan virion pada transmisi virus.¹⁰

Diketahui bahwa HPV alfa masuk ke dalam epidermis melalui mikrolesi, sedangkan HPV beta akan menginfeksi keratinosit melalui folikel rambut. Penetrasi HPV ke dalam sel difasilitasi oleh L1 dan L2 yang berinteraksi dengan berbagai komponen seluler.¹⁴ Protein kapsid mayor (L1) HPV akan berikatan dengan laminin-332 pada membran basal. Selanjutnya, protein L1 dipotong oleh kallikrein-8 (KLK8), dan terjadi perubahan bentuk kapsid diikuti dengan fusi L1 dengan heparan sulfate proteoglycans (HSPG) pada permukaan keratinosit stratum basalis. Selanjutnya, perubahan konformasi protein L1 dan L2 berkaitan dengan interaksi antara residu lisin bermuatan positif pada L1, dan HSPG bermuatan negatif disertai aktivitas cyclophilin B (CyPB) yang berujung pada terbukanya N-terminus protein kapsid L2. Fragmen L2 yang terbuka akan dibelah oleh furin, sehingga afinitas protein kapsid menurun. Kemudian, L2 berikatan dengan subunit S100A10 dari annexin A2 heterotetramer (AnxA2) pada membran sel yang menyebabkan DNA virus masuk ke dalam sel melalui endositosis bebas clathrin.⁹

Pelepasan DNA HPV dari kapsid dipengaruhi oleh cyclophilins, meskipun degradasi kapsid belum tuntas. Kompleks DNA virus-L1-L2 berikatan dengan cytoplasmic trafficking factors, dan bergerak melalui golgi apparatus menuju nukleus sel. Kompleks tersebut masuk ke dalam DNA ketika membran nukleus terdisintegrasikan pada awal mula mitosis.

Vesikel yang berisi kompleks DNA virus-L1-L2 bergerak sepanjang mikrotubulus, terhubung dengan kromatin mitosis, dan pada akhir mitosis terbentuklah promyelocytic leukemia nuclear bodies (PML NB) yang akan melindungi DNA virus dari destruksi enzim inang. Interaksi antara DNA virus dan beberapa protein pembentuk PML NB (seperti Sp100) menginisiasi transkripsi gen virus. Gen HPV yang pertama kali diekspresikan adalah E1 dan E2 untuk mengaktifkan replikasi DNA virus.⁹

Protein E1 memiliki aktivitas helicase, dan pembentukan kompleks dengan E2 akan menghasilkan peningkatan spesifisitas terhadap target sekuens DNA. Hanya sebagian kecil copy genom HPV yang diproduksi pada sel yang terinfeksi di sel basal (initial amplification) untuk menghindari sistem imun inang, lalu genom tersebut akan berduplikasi saat pembelahan sel (maintenance amplification). Proses awal infeksi HPV alfa dan beta sama.^{9,14}

Proses infeksi lanjutan HPV alfa, dan sinkronisasinya dengan diferensiasi keratinosit yang terinfeksi telah diketahui, namun infeksi lanjutan HPV beta masih belum diketahui secara pasti. Keratinosit yang terinfeksi pada stratum basalis berproliferasi, dan bergerak secara vertikal melalui berbagai stratum epidermis. Protein E5 bertanggung jawab untuk mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi, dan modulasi imun. Protein ini akan berikatan dengan platelet-derived growth factor receptors (PDGFR), dan epidermal growth factor receptors (EGFR).¹⁴

Onkoprotein E6 dan E7 mulai diekspresikan untuk memastikan sel-sel yang berdiferensiasi tetap berada dalam siklus sel (E7), dan tidak mengalami apoptosis (E6). Protein E4 berkontribusi terhadap amplifikasi genom, dan merusak filamen keratin dalam sel untuk memitigasi pelepasan virion, sehingga ekspresi E4 semakin meningkat pada keratinosit lapisan epidermis superfisial. Akhirnya, E2 kembali diekspresikan untuk menurunkan regulasi E6 dan E7, sehingga sel dapat mengakhiri diferensiasi, dan mengekspresikan protein kapsid HPV. Pada akhirnya, virion dirakit, dan disingkirkan bersama keratinosit yang mati. High-risk HPV mampu berintegrasi dengan genom sel inang, dan berbanding terbalik dengan HPV beta yang tidak bisa berintegrasi, dan menetap sebagai episome.^{10,14}

2. Mekanisme HPV Beta Terlibat dalam Patogenesis Lesi Keratinositik

Berawal dari penemuan hubungan antara HPV beta dan karsinoma kulit pada pasien dengan EV, penelitian mengenai peran

HPV beta dalam patogenesis lesi keratinositik terus berkembang. Sekitar 30–60% pasien EV yang berusia lebih dari 20 tahun menderita karsinoma kulit (terutama KSS) pada area kulit yang terpapar sinar matahari. Beberapa DNA HPV beta (seperti HPV5, -8, -9, -12, -14, -17, -25) ditemukan di lesi kulit pada pasien dengan EV, dan menunjukkan penampakan patognomonik infeksi papillomaviridae pada pemeriksaan histopatologi. Tipe HPV beta yang mendominasi pasien EV dengan KSS adalah HPV5 dan -8, sehingga tipe virus tersebut telah disebutkan pada klasifikasi World Health Organization (WHO) tahun 2012 sebagai karsinogen (kemungkinan) pada pasien EV. Populasi immunosupresi (terkait obat maupun transplantasi organ) memiliki risiko lebih tinggi terkena KSS kulit dibandingkan dengan populasi immunokompeten. Hal ini dibuktikan dengan ditemukannya DNA HPV beta pada 80% pasien KSS kulit dengan immunosupresi, dan hanya 40% pasien dengan immunokompeten. Penelitian mengenai peran HPV beta terhadap patogenesis KSS kulit terus berkembang dengan membandingkannya dengan struktur HPV alfa, dan keterlibatan HPV beta dalam patogenesis karsinoma yang belum diketahui lebih lanjut.^{14,15}

Pada karsinoma serviks, infeksi HPV alfa menetap, dan genom virus terdeteksi pada semua sel tumor karena setelah inisiasi karsinogenesis, onkoprotein E6 dan E7 selanjutnya berperan dalam proses karsinogenesis lanjutan. Hal tersebut berbeda dengan tipe HPV beta yang hanya terlibat dalam inisiasi karsinogenesis, dan tidak menetap, sehingga virus tersebut tidak terlibat dalam pertumbuhan tumor.^{10,15,17}

Onkoprotein E6 dan E7 pada HPV alfa maupun beta berfungsi untuk mengganggu siklus sel, dan menghambat apoptosis. Onkoprotein HPV beta juga mengganggu beberapa jalur persinyalan pada KSS kulit. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa mekanisme virus menginduksi perkembangan tumor berbeda antara HPV alfa dan beta, terutama pada E6 dan E7.^{10,15,17}

2.1 Peran E6

Serupa seperti E6 pada HPV alfa, E6 HPV beta berikatan dengan Bcl-2 homologous antagonist killer (Bak), p300, dan histone acetyltransferase (HAT). Protein E6 HPV beta tidak berikatan dengan protein pada domain PDZ yang terlibat dalam regulasi siklus sel (kurang invasif dibandingkan E6 HPV alfa), dan tidak mampu mendegradasi p53 (kemampuan degradasi dimiliki HPV alfa melalui jalur ubiquitinasi). Protein E6 HPV5 dan -8

(beta-1) yang paling sering terlibat dalam KSS kulit akan mendegradasi p300, menghalangi fosforilasi oleh AKT yang mengakibatkan penurunan protein ATR, dan menyebabkan akumulasi lambat p53 dan dimer timin yang persisten. Seluruh aktivitas tersebut menyebabkan penurunan kemampuan perlindungan sel terhadap UVB. Protein E6 juga menghambat persinyalan Notch dengan cara berikatan dengan transcriptional coactivator mastermind (MAML1). Persinyalan Notch mengatur diferensiasi sel basal, sehingga penghambatan sinyal tersebut memberikan efek penekanan pada keratinosit (berpotensi merubah keratinosit menuju keganasan).^{10,15}

2.2 Peran E7

Protein E7 HPV beta berikatan dengan pRb, dan memodulasi siklus sel dengan menginduksi kondisi “diam” saat fase G0 dan G1. Protein Rb merupakan modulator negatif ketika sel memasuki fase S. Sebenarnya, E7 HPV8 memiliki kapasitas ikatan yang rendah (34%) terhadap pRb. Meskipun gagal dalam mendegradasi pRb, namun fungsi pRb berhasil diturunkan. Diketahui pula bahwa E7 HPV38 memodulasi aktivitas p53 dengan berperan sebagai penginduksi dari dominant-negative isoform p73 (DNp73) yang menghambat p53, dan p73. Protein E7 juga dapat menginduksi proliferasi stem cells-like keratinosit. Ekspresi E7 dalam keratinosit menurunkan ekspresi penanda diferensiasi sel seperti calgranulin B. Protein E7 HPV8 meningkatkan ekspresi membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) yang terlibat dalam perpindahan keratinosit menuju dermis. Penelitian hewan coba menunjukkan bahwa E7 HPV8 menginduksi penurunan ekspresi E cadherin, dan peningkatan ekspresi N cadherin yang dapat menginduksi transisi epithelial-mesenchymal. Ditemukan pula peningkatan ekspresi fibronectin, dan rantai integrin $\alpha 3$ yang mungkin berkontribusi terhadap transformasi keganasan.^{10,15}

2.3 Kofaktor Lainnya

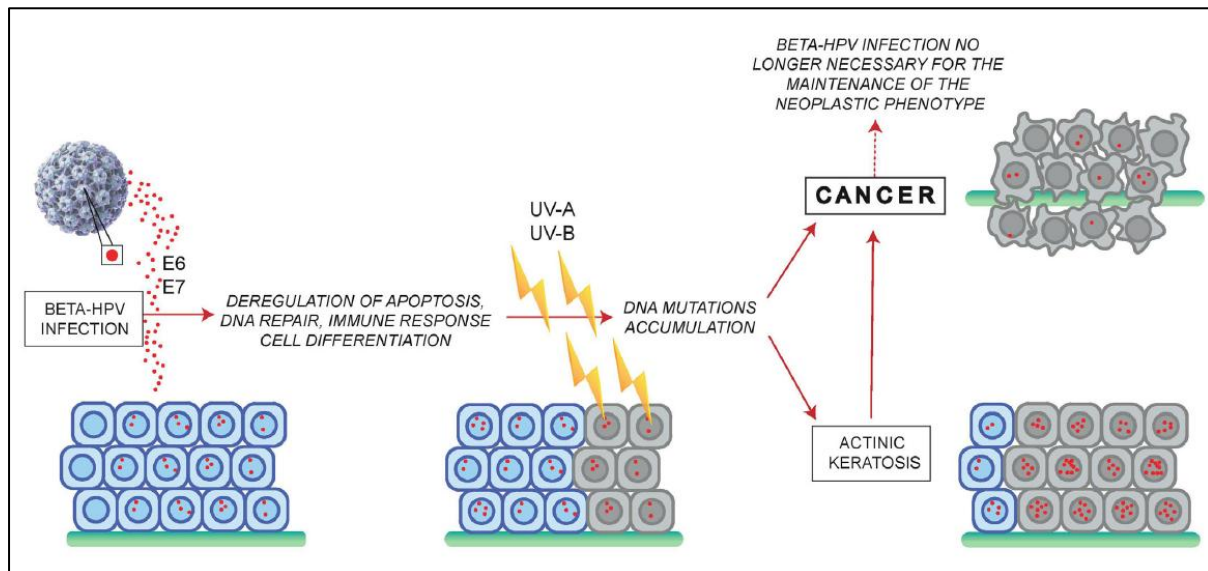
Tingginya insiden infeksi HPV beta pada kulit yang sehat membuat para peneliti berspekulasi bahwa HPV beta membutuhkan kofaktor untuk memulai proses karsinogenesis. Diketahui bahwa sinar UV merupakan kofaktor yang penting, dan telah diketahui (gambar 2.), tetapi peran inflamasi kronik, dan respon imun

masih belum dimengerti secara keseluruhan.¹⁰

a. Inflamasi Kronik

Inflamasi merupakan sistem pertahanan tubuh, dan salah satu proses imunitas bawaan, namun respons inflamasi kronik dapat berbahaya. Sitokin-sitokin yang dilepaskan saat respons inflamasi mendukung inisiasi proses pertumbuhan karsinoma karena infiltrat inflamasi, dan

pelepasan mediator memiliki komponen-komponen penting untuk lingkungan mikro tumor yang berkontribusi terhadap proliferasi sel yang tidak terkontrol. Proses inflamasi yang terlibat meliputi jalur intrinsik yang dimediasi sel tumor, dan ekstrinsik yang dimediasi oleh infiltrat inflamasi. Diketahui bahwa lesi KSS terdapat pada area yang mengalami inflamasi kronik akibat paparan sinar matahari.¹⁰



Gambar 2. Mekanisme onkogenesis HPV beta pada karsinogenesis kulit. Infeksi HPV beta pada epitel kulit. Ekspresi E6 dan E7 mengganggu berbagai fungsi seluler, dan menyebabkan penghambatan apoptosis, deregulasi mekanisme perbaikan DNA, penurunan regulasi respons imun, dan perubahan diferensiasi sel. Setelah karsinoma terbentuk, infeksi HPV tidak dibutuhkan untuk pemeliharaan fenotipe neoplastik, dan DNA virus intranukleus hilang.¹⁵

Saat infeksi HPV terjadi, keratinosit, fibroblast, dan sel-sel inflamasi (limfosit, makrofag, dan lain-lain) melepaskan beberapa mediator proinflamasi (tabel 2.). Dalam beberapa kasus, HPV mampu menghindari mekanisme pertahanan inang, dan menyebabkan infeksi persisten. Infeksi persisten berkaitan erat dengan inflamasi kronik, sebuah kofaktor untuk karsinogenesis.¹⁰

Pada fase awal infeksi HPV, sistem pertahanan tubuh terhadap virus berusaha untuk mengeliminasi virus, tetapi HPV mampu menekan inflamasi akut, dan mencegah pengenalan virus oleh sistem imun. Pada fase lanjutan, sel-sel yang terinfeksi mengubah lingkungan mikro tumor dengan memulai proses inflamasi kronik. Interleukin-6 (IL-6) berperan penting melalui aktivasi jalur IL-6/STAT3, dan IL-6/C/EBP β untuk melepaskan berbagai kemokin, dan menarik berbagai sel

imun. Virus akan menginduksi sintesis C-C motif ligand 2 (CCL2) pada monosit dengan efek kemotatik pada mielomonosit. Mielomonosit akan melepaskan metaloproteinase matriks (MMP-9) yang akan meningkatkan respons inflamasi.¹⁰

Onkoprotein HPV38 dapat meningkatkan ekspresi tumor necrosis factor alpha (TNF α). Di sisi lain, HPV38 juga mengaktivasi nuclear factor kappa B (NF- κ B) pada keratinosit, sehingga virus dapat hidup di lingkungan mikro tumor yang kaya akan sitokin. Ditemukan pula populasi sel myeloid-derived suppressor yang terlibat dalam penekanan respons imun, dan hal tersebut mencerminkan prognosis yang buruk. Terdapat perubahan sel natural killer (NK) yang diinduksi oleh HPV menyebabkan subpopulasi sel NK tertentu memiliki memori imunologis, dan berkontribusi dalam pertahanan anti tumor.¹⁰

Tabel 2. Molekul-molekul penting dalam inflamasi akibat infeksi HPV.¹⁰

Tipe HPV beta	Molekul	Fungsi
HPV5	Interleukin-6	Respons inflamasi kuat untuk menyingkirkan infeksi atau infeksi menetap menyebabkan disregulasi respons imun.
	Interleukin-8	
	Intercellular adhesion molecule-1	
	Monocyte chemoattractant protein-1	
HPV20	Interleukin-1 alpha	Meningkatkan stimulasi promotor HPV20.
	Interleukin-1 beta	
	Tumor necrosis factor alpha	
	Interleukin-6	

b. Imunosupresi

Prevalensi infeksi HPV ditemukan tinggi pada individu-individu dengan imunosupresi dibandingkan populasi sehat. Peningkatan kadar DNA HPV dideteksi pada individu dengan imunosupresi, terutama pada folikel rambut. Kondisi imunosupresi berperan dalam infeksi HPV yang persisten dengan asosiasi positif antara keberadaan virus yang persisten dan rendahnya limfosit CD4. Pasien dengan transplantasi organ berisiko 65–250 kali terkena KSS kulit.¹⁰

Analisis klinis, dan histopatologi menunjukkan bahwa pasien-pasien dengan transplantasi organ terserang KSS kulit dengan awal lesi berupa kutil pada area kulit yang biasa terpapar sinar matahari. Hal tersebut membuktikan bahwa kondisi imunosupresi, dan paparan sinar UV merupakan dua faktor yang berhubungan dalam perkembangan karsinoma kulit. Gangguan pada jalur NF- κ B merupakan salah satu mekanisme HPV untuk terlibat pada pasien-pasien imunosupresi.¹⁰

c. Paparan Ultraviolet

Paparan sinar UV menghasilkan perubahan-perubahan pada keratinosit, dan sel imun yang melepaskan sitokin proinflamasi serta menginduksi proliferasi sel dan angiogenesis. Diketahui bahwa HPV beta meningkatkan inflamasi pasca paparan UV, dan memperpanjang usia sel, sehingga dapat terlibat dalam proses karsinogenesis. Keratinosit yang terinfeksi HPV5 dan -8 menunjukkan ekspresi IL-8 yang rendah setelah paparan UVB, sehingga respons terhadap kerusakan UV buruk berujung pada akumulasi sel-sel yang bermutasi.¹⁰

Onkoprotein E6 diketahui dapat menekan apoptosis akibat UV, dan mengubah sistem perbaikan DNA pada keratinosit yang tidak terinfeksi HPV. Studi sebelumnya menganalisis keratinosit manusia yang mengekspresikan E6, dan E7 HPV beta (HPV5, -8, -15, -20, -24, dan -38), kemudian memberikannya paparan UVB menunjukkan bahwa protein E6 HPV8 dan -20 menghambat apoptosis sel yang

terpapar UVB dengan menurunkan aktivitas protein Bcl-2 associated X (Bax), dan meningkatkan periode kelangsungan hidup sel yang bermutasi, sehingga memungkinkan perkembangan tumor ganas. Hasil dari penelitian lainnya menunjukkan bahwa HPV5, -8, -14, -24, -36, -38, dan -49 tidak mengubah apoptosis akibat UVB, sehingga dipikirkan bahwa E6 dan E7 dapat memodulasi apoptosis tergantung pada tipe virus, dan faktor genetik. Protein E6 dan E7 HPV beta juga memiliki kemampuan untuk mendegradasi Bak setelah paparan UVB.¹⁰

d. Faktor Genetik

Kelainan kulit autosomal recessive langka, epidermodysplasia verruciformis (EV), dengan patogenesis yang melibatkan mutasi gen EVER1 (transmembrane channel-like (TMC) 6) dan EVER2 (TMC9), anggota dari keluarga gen TMC yang mengkode transmembrane channel-like proteins. Diketahui bahwa TMC6 dan TMC9 terlibat dalam homeostasis zink intraselular yang mengakibatkan modulasi replikasi HPV karena keterlibatan zink dalam berbagai jalur persinyalan, sehingga diagnosis KSS kulit tinggi (mencapai 90%) pada pasien dengan EV, dan positif terhadap HPV5 dan HPV8.¹⁰

Peran infeksi HPV8 yang menetap, dan terlibat dalam perkembangan neoplasma keratinositik masih belum jelas. Dipikirkan bahwa protein S100A8 dan S100A9 dapat menginduksi inflamasi kronik, dan patogenesis tumor keratinositik karena ditemukannya ekspresi berlebih protein-protein tersebut terutama pada lapisan epidermis superfisial, dan area kulit yang terkena. Protein S100A8 dan S100A9 juga memiliki peran chemoattractant terhadap granulosit pada lesi EV. Dinyatakan bahwa E2 HPV terlibat dalam ekspresi protein-protein ini. Oleh karena itu, formasi lingkungan mikro yang didominasi oleh inflamasi kronik membuktikan bahwa inflamasi kronik merupakan salah satu mekanisme yang terlibat dalam karsinogenesis pasien-pasien EV.¹⁰

LESI KERATINOSITIK

Lesi keratinositik adalah lesi kulit yang berasal dari sel keratinosit epidermis. Lesi dapat bersifat benigna atau jinak, prekanker, dan maligna atau ganas. Berikut adalah

beberapa jenis lesi keratinositik berdasarkan Klasifikasi Tumor Kulit WHO edisi 5, dan keterkaitannya dengan infeksi HPV (lihat Tabel 3.).¹⁸

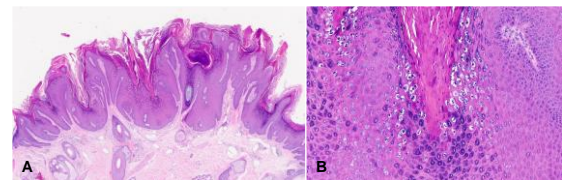
Tabel 3. Klasifikasi tumor kulit dan hubungannya dengan infeksi HPV.¹⁸

Tumor	Sifat	Infeksi HPV	Predileksi
Veruka	Jinak	Ya. ¹¹	Jari-jari dan tangan, siku, lutut, sendi, wajah dan genitalia. ¹⁸
Keratosis/akantoma jinak	Jinak	Ya (seboroik keratosis). ¹⁹	Tubuh, kepala dan leher. ¹⁸
Keratosis aktinik	Prekanker	Ya. ²⁰	Wajah, bibir bawah, leher lateral, lengan dan dorsal tangan, ekstremitas bawah. ¹⁸
Keratosis arsenik	Prekanker	Tidak. ¹⁸	Telapak, permukaan dasar dan lateral jari-jari kaki, dan telapak dan jari-jari kaki. ¹⁸
Keratosis PUVA	Prekanker	Tidak. ¹⁸	Area kulit terpapar PUVA. ¹⁸
Karsinoma sel skuamosa in situ (penyakit Bowen)	Prekanker	Ya. ^{20,21}	Tungkai bawah, kepala, leher, dan tangan. ¹⁸
Karsinoma sel skuamosa	Ganas	Ya. ²⁰	Wajah dan bibir, telinga, kepala, lengan, tubuh, dan kaki (perempuan). ¹⁸
Keratoakantoma	Ganas	Ya. ²⁰	Wajah, punggung tangan, lengan, dan kaki (perempuan). ¹⁸
Karsinoma sel basal	Ganas	Tidak. ¹⁸	Badan, kepala dan leher, dan kaki. ¹⁸

1. Lesi Jinak

Tumor keratinositik jinak tersering meliputi veruka dan keratosis/akantoma jinak. Veruka merupakan lesi kulit jinak yang sering dikaitkan dengan infeksi HPV. Patogenesis veruka dimulai dengan infeksi HPV pada keratinosit pada stratum basalis serta sel punca pada tonjolan folikel. Sintesis DNA HPV pada keratinosit yang terinfeksi dimulai pada stratum spinosum superfisial hingga produksi kapsid pada tonjolan stratum granulosum. Veruka dikelompokkan menjadi tiga, yaitu veruka vulgaris, veruka plantaris, dan veruka plana dengan berbagai tipe HPV penyebab.¹⁸

Veruka vulgaris disebabkan oleh infeksi HPV1, -2, -4 (HPV alfa). Prevalensi kasus mencapai 16% pada anak-anak, dan 3,5% pada dewasa. Diketahui bahwa 10% pasien resipien transplan ginjal (status immunosupresi) berisiko terserang veruka vulgaris. Predileksi lesi adalah tangan, dan jari-jari. Manifestasi klinis veruka vulgaris adalah ditemukannya satu atau banyak lesi verukosa, papul atau nodul keratotik dengan diameter 1–20 mm. Lesi pada wajah terkadang filiform. Pada pemeriksaan histopatologi, ditemukan hiperkeratosis, akantosis, dan papillomatosis dengan proliferasi rete ridges. Terdapat hipergranulasi dengan granul keratohialin kasar. Ditemukan pula koilositis yang merupakan gambaran histopatologi patognomonik infeksi HPV pada epidermis superfisial. Terbentuknya koilositis disebabkan oleh interaksi protein E4–E6 HPV. Protein E4 berperan dalam formasi koilositis karena menginduksi remodelling sitoskeleton keratinosit. Bersama protein E5 dan E6, HPV membuat kavitasitas berwarna jernih di perinuklear (gambar 3).^{18,22,23}

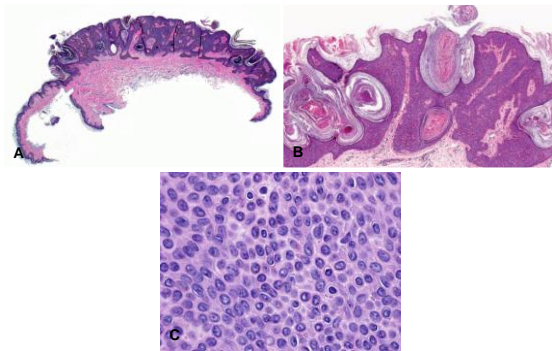


Gambar 3. Veruka vulgaris. Lesi epidermal dengan hiperkeratosis, papillomatosis dan proliferasi ke dalam rete ridges (A). Sel dengan hipergranulosis, dan koilositis (B). Pembesaran medium–besar.¹⁸

Veruka plantaris yang disebabkan oleh infeksi HPV1, -2, dan -4 lebih sering menyerang anak-anak (1,8–20%). Lesi sering ditemukan pada area telapak kaki dan tangan dengan morfologi lesi tunggal atau multipel disertai nyeri. Ditemukan formasi myrmecial dengan nodul atau papul keratotik yang keras dan sedikit meninggi pada permukaan plantar dan palmar berhubungan dengan infeksi HPV1. Sedangkan formasi mosaic superfisial yang tumbuh berkonfluens berkaitan dengan infeksi HPV4 dan 2. Gambaran histopatologi mirip dengan veruka vulgaris, namun varian myrmecial menunjukkan pertumbuhan endofitik, dan keratinosit bervakuol berisi granul keratohialin eosinofilik kasar.¹⁸

Veruka plana disebabkan oleh infeksi HPV3 dan 10 dengan lesi yang sering ditemukan pada area wajah, tangan, dan tungkai bawah. Veruka plana lebih sering menyerang anak-anak, dan perempuan dewasa. Manifestasi klinis menunjukkan papul multipel dengan permukaan halus, dan sesuai warna kulit. Gambaran histopatologi menunjukkan ortokeratosis, akantosis ringan, dan hipergranulosis yang bervariasi, tetapi hanya

sedikit papilomatosis. Sebaran koilositosis ditemukan pada sepertiga atas epidermis.¹⁸



Gambar 4. Seboroik keratosis. Gambaran papilomatosa dengan dasar flat. A. Seringkali ditemukan kista tanduk yang berisi kumpulan keratin. B. Sel basaloid poligonal tanpa atipia nucleus. C. Pembesaran medium–besar.^{18,25}

Lesi jinak lainnya adalah keratosis/akantoma jinak, salah satunya adalah seboroik keratosis (SK) dengan prevalensi 20 hingga 61,7% dari seluruh tumor kulit. Tumor ini dapat menyerang pria maupun perempuan terutama usia menengah dan lanjut.¹⁹ Sinar UV merupakan salah satu faktor risiko, tetapi penyebab utama SK perlu diteliti lebih lanjut. Diketahui bahwa area-area tubuh yang terpapar sinar matahari memiliki lesi yang lebih banyak. Paparan sinar matahari lebih dari 6 jam per hari dapat meningkatkan risiko 2,28 kali terserang SK dibandingkan paparan matahari kurang dari 3 jam per hari.²⁴

Etiologi infeksi SK adalah HPV karena ditemukannya DNA HPV melalui polymerase chain reaction (PCR) dan fluorescent in situ studies (FISH) pada bagian superfisial lesi. Keterlibatan HPV pada patogenesis SK masih diteliti lebih lanjut. Meskipun SK adalah lesi jinak, mutasi onkogen juga ditemukan pada lesi SK. Mutasi somatik yang paling sering adalah fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3). Peningkatan aktivitas FGFR3 akan meningkatkan diferensiasi keratinosit yang dimediasi forkhead box N1 (FOXN1), dan menghasilkan fenotipe lesi jinak seperti SK (positive FGFR3/FOXN1 feedback loop). Sedangkan, FOXN1 knockdown akan meningkatkan RAS onkogenik, dan menyebabkan karsinoma seperti KSS. Oleh karena itu, FOXN1 dianggap sebagai penentu perkembangan tumor keratinosit menjadi jinak atau ganas. Selain itu, EGFR juga dihubungkan dengan kelainan proliferasi dan diferensiasi keratinosit pada SK. Secara genetik, SK cukup stabil karena tidak menunjukkan adanya mutasi TP53.^{24,26}

Secara umum, gambaran histopatologi SK menunjukkan arsitektur papilomatosa

dengan proliferasi intraepidermal keratinosit basaloid. Sel basaloid poligonal tanpa atipia nukleus. Ditemukan hiperkeratosis, dan pada pemotongan tangensial dari invaginasi skuamosa, terdapat gambaran kista tanduk atau horn cyst (gambar 4).²⁴

2. Tumor Prekanker

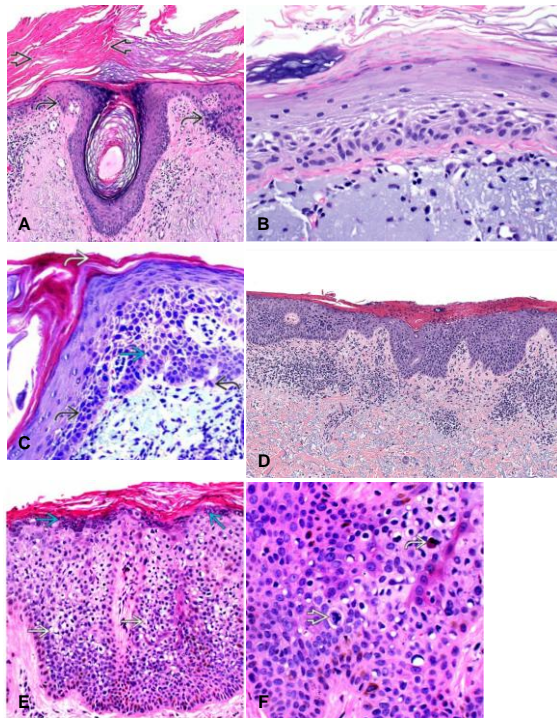
Tumor prekanker keratinositik meliputi keratosis aktinik, keratosis arsenik, keratosis PUVA, dan karsinoma sel skuamosa in situ atau penyakit Bowen. Keratosis aktinik, dan penyakit Bowen yang memiliki hubungan dengan infeksi HPV, sehingga dua penyakit tersebut yang akan dibahas lebih lanjut. Keratosis aktinik (KA) merupakan lesi premaligna yang menyerang lebih dari 60% orang berkulit putih usia lebih dari 40 tahun yang tinggal di daerah dengan paparan UV tinggi. Risiko absolut perubahan KA menjadi ganas belum diketahui secara pasti, tetapi transformasi terjadi pada 1 dari 1.000 hingga 1 dari 10.000 kasus.¹⁸

Patogenesis KA melibatkan banyak faktor risiko dan jalur persinyalan yang beragam. Paparan UV menstimulasi produksi asam arakidonat, sitokin proinflamasi, molekul adhesi, dan mediator turunan sel mast. Radiasi UVA (315-400 nm) dapat mengakibatkan kerusakan DNA secara tidak langsung dengan peningkatan produksi ROS seperti anion superoksida, hidrogen peroksida, dan lain-lain. Produksi ROS tersebut akan menginisiasi kerusakan pada asam nukleat, membrane lipid, dan protein. Sedangkan, radiasi UVB (280-315 nm) menyebabkan kerusakan langsung pada DNA dengan menghasilkan cytosine-containing cyclobutane pyrimidine dimers, dan pyrimidine pyrimidone 6 – 4 photoproducts.²⁷

Paparan UV menyebabkan inflamasi kronik yang akan mengaktifasi sinyal-sinyal seperti NF- κ B, dan mitogen-activated protein kinase (MAPK) untuk mendorong pertumbuhan tumor. Keterlibatan HPV beta (-1, -2, -5, -8, -107, -110, -111) diketahui karena jumlah DNA HPV lebih banyak ditemukan pada KA, dan KSS kulit dibandingkan dengan individu normal. Diketahui bahwa terdapat peningkatan aktivitas promotor, dan penekanan apoptosis sebagai respons terhadap kerusakan akibat paparan UV oleh protein E6 dari berbagai tipe HPV secara signifikan. Viral loads, dan prevalensi HPV pada KA lebih tinggi dibandingkan dengan KSS kulit.²⁷

Selain faktor-faktor risiko tersebut, mutagenesis, imunosupresi, gangguan apoptosis juga berperan penting pada perkembangan KA. Sebagai lesi prekanker, KA dapat berkembang menjadi KSS dengan melibatkan berbagai jalur molekuler. Model karsinogenesis

klasik progresi KA menjadi KSS kulit menyatakan bahwa mutasi pada satu gen, seringkali gen penekan tumor, berujung pada perkembangan lesi prekursor dengan peningkatan instabilitas genetik atau hilangnya kendali siklus sel. Mutasi tambahan pada onkogen mengakibatkan perkembangan karsinoma invasif. Lebih kurang empat sampai tujuh perubahan genetik yang dibutuhkan untuk transisi lesi jinak menjadi ganas hingga metastasis.²⁸



Gambar 5. Keratosis aktinik. Ditemukan basilar budding, dan fokus parakeratosis dengan pembesaran nukleus, hiperkromatik, dan nukleoli yang menonjol (A). Terdapat displasia skuamosa pada sebagian lapisan epidermis (B). Basilar budding dekat folikel rambut dengan aktivitas mitosis (C). Penyakit Bowen. Akantosis pada epidermis, hiper- dan parakeratosis, displasia pada seluruh lapisan epidermis, dan ditemukan infiltrat limfosit (D). Ditemukan proliferasi keratinosit atipik intraepidermal pada seluruh lapisan epidermis termasuk stratum granulosum. Ditemukan pula cytoplasmic clearing (E). Sel-sel atipik disertai gambaran mitosis, dan apoptosis (F). Pembesaran kecil-besar.^{18,29}

Manifestasi utama dari KA adalah proliferasi keratinosit epidermis atipik, dan paparan UV kronik yang menyebabkan plak atau papul kemerahan dan bersisik pada area kulit yang terpapar sinar matahari seperti wajah, kulit kepala, dan punggung tangan. Gambaran histopatologi KA ditandai dengan displasia skuamosa mulai dari keratinosit stratum basalis sampai dengan pertengahan stratum spinosum. Keratinosit yang mengalami

displasia menunjukkan nukleus yang membesar, dan hiperkromatik ireguler atau vesikular. Gambaran mitosis, dan parakeratosis sering ditemukan. Displasia skuamosa tidak terjadi pada keseluruhan lapisan epidermis (gambar 5).¹⁸

Lesi prekanker lainnya adalah penyakit Bowen (PB) yang disebut juga sebagai KSS in situ (KSSIS). Individu berusia di atas 60 tahun, jenis kelamin perempuan, dan ras kaukasian memiliki prevalensi lebih tinggi untuk PB. Predileksi PB adalah area yang terpapar sinar matahari, seperti kepala dan leher (44%). Peran sinar UV sudah banyak diketahui pada patogenesis PB, yaitu paparan sinar UV dapat secara langsung merusak DNA atau melalui ROS yang berujung pada aktivasi mekanisme apoptosis intrinsik (mitokondrial), dan ekstrinsik (death receptor-mediated) sel keratinosit. Selain sinar UV, peran HPV diduga juga berperan penting dalam patogenesis PB. Diduga bahwa HPV mengganggu regulasi pertumbuhan, dan diferensiasi sel normal. Data menunjukkan bahwa HPV beta lebih banyak ditemukan pada PB ekstras genital, dan ekstraungual. Selain itu, lesi PB juga dapat tidak ditemukan DNA HPV yang mendukung teori mekanisme hit and run karena HPV beta berperan pada fase inisiasi karsinogenesis, dan tidak pada fase maintenance.^{20,21}

Morfologi PB berbeda-beda tergantung pada area lesi, usia lesi, dan tingkat keratinisasi. Jika keratinisasi tidak ditemukan, lesi bersifat eritematosa dan keunguan. Pada umumnya, lesi eritema akan ditutupi skuama putih atau kuning. Lesi biasanya soliter, tetapi lesi dapat ditemukan lebih dari satu pada 10-20% penderita PB.²¹

Pemeriksaan histopatologi PB menunjukkan epidermis hiperkeratosis dan parakeratosis, ditandai adanya akantosis dengan perpanjangan, dan penebalan rete ridges. Terdapat atipia keratinosit pada keseluruhan epidermis, dan aktivitas mitosis banyak ditemukan disertai dengan nukleus yang besar (gambar 5).²⁹ Terdapat dua tipe giant cells pada PB, yaitu keratinosit "memakan" sel diskaratotik yang terlihat dalam sitoplasma sel yang memfagosit. Tipe lainnya adalah sel yang mengandung banyak nukleus di tengah yang dikelilingi diskaratotik tonofilamen. Sel-sel pada bagian atas dermis terkadang dapat mengalami vakuolisasi dengan sitoplasma yang banyak, dan eosinofilik.³⁰

3. Tumor Ganas

Tumor ganas atau karsinoma keratinositik merupakan tumor ganas yang berasal dari sel keratinosit. Terdapat dua jenis tumor

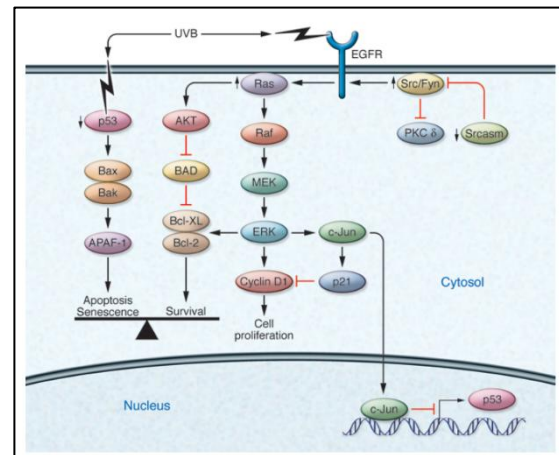
yang dikaitkan dengan infeksi HPV, yaitu KSS, dan keratoakantoma.¹⁸

3.1. Karsinoma sel skuamosa kulit

Karsinoma sel skuamosa (KSS) kulit merupakan karsinoma kedua tersering pada manusia dengan estimasi insiden mencapai 1 juta kasus setiap tahun di Amerika Serikat, dan jumlah kasus KSS kulit meningkat dari 50% hingga 300% dalam tiga dekade terakhir. Diperkirakan risiko terkena KSS kulit mencapai 7–11% pada populasi kaukasian. Ketahanan hidup 10 tahun setelah pembedahan mencapai 90% kasus KSS kulit, tetapi akan turun secara signifikan apabila sudah ditemukan metastasis.²

Proliferasi keratinosit epidermal tidak terkendali merupakan awal mula terjadinya KSS kulit. Paparan sinar matahari kronik merupakan faktor risiko lingkungan terpenting dalam KSS kulit. Beberapa faktor risiko lainnya yang telah diketahui dalam perkembangan KSS kulit adalah usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, kulit putih, immunosupresi (riwayat transplantasi organ), dan riwayat KA. Jalur molekuler penting dalam perkembangan KSS kulit adalah mutasi TP53 akibat paparan sinar UV pada fase awal KSS kulit yang bertanggung jawab terhadap instabilitas genom, dan perubahan epigenetik yang mungkin terjadi.^{2,31}

Penjelasan patogenesis KSS selanjutnya akan dikaitkan dengan keratosis aktinik sebagai lesi prekanker. Inaktivasi p53 akibat paparan UVB terjadi pada 58% kasus KSS kulit melalui transisi CC menjadi TT, dan C menjadi T mengakibatkan instabilitas genom. Mutasi TP53 umum ditemukan pada KA dengan manifestasi klinis berupa lesi displastik sebelum berubah menjadi KSS kulit. Diketahui pula bahwa mutasi TP53 ditemukan pada 74% kulit yang terpapar sinar matahari dibandingkan dengan kulit yang tidak terpapar sinar matahari. Mutasi TP53 juga ditemukan pada 40% kasus KSSIS mengindikasikan bahwa gangguan fungsi p53 terjadi sebelum invasi tumor. Hal tersebut berbeda dengan keganasan interna lainnya karena mutasi TP53 terjadi pada fase akhir evolusi neoplasma setelah pembentukan lesi invasif.²⁸



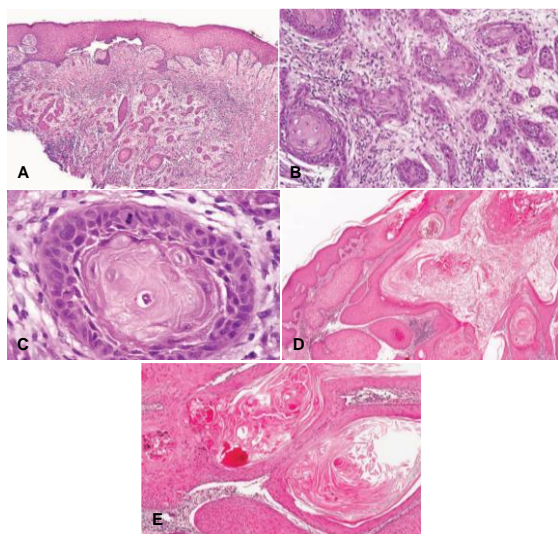
Gambar 6. Jalur persinyalan utama dalam patogenesis KSS kulit. Mutasi diakibatkan oleh paparan sinar UVB akan mengganggu beberapa jalur seluler berujung pada terbentuknya KSS kulit.²⁸ Panah hitam: Persinyalan meningkat atau menurun. Garis merah: Penghambatan.

Perubahan juga terjadi pada gen penekan tumor, seperti CKDN2A dan NOTCH, dan onkogen seperti RAS. Akumulasi mutasi melibatkan berbagai jalur persinyalan termasuk aktivasi jalur NF- κ B, MAPK, dan PI3K/AKT/mTOR yang memediasi ekspresi berlebih dari EGFR (gambar 6).^{2,28,31}

Aktivasi menyimpang EGFR dan Fyn, salah satu Src family kinase, ditemukan pada KSS kulit, dan kinase-kinase tersebut menurunkan regulasi mRNA p53 serta kadar proteinnya melalui faktor transkripsi onkogen, c-Jun. Aktivitas tersebut mengungkapkan mekanisme untuk mengatur fungsi p53 lainnya. Perubahan molekuler lainnya pada formasi KA adalah peningkatan aktivasi atau kadar SFK, EGFR, Myc, dan activating transcription factor 3 (ATF-3). Studi loss-of-heterozygosity KA menunjukkan perubahan genetik pada lokus 3p, 9p, 13q, 17p, dan 17q. Data tersebut mengindikasikan instabilitas genom yang bermakna telah terjadi pada fase preneoplastik KA. Hilangnya heterozigositas p16 pada kromosom 9p pada sebagian besar KSS kulit primer diduga berhubungan dengan progresivitas KA menjadi KSS kulit, dan hilangnya fungsi p16 lebih sering ditemukan pada KSS kulit dibandingkan pada lesi prekanker.^{2,28}

Table 4. Varian gambaran histopatologi KSS kulit.¹⁸

Varian	Keterangan
Clear cell	Sitoplasma jernih pada sedikitnya 25% sel tumor, dan sering kali pulasan periodic acid-Schiff (PAS) dengan hasil negatif untuk glikogen.
Sel spindel	Disebut juga sebagai KSS sarkomatoid yang menunjukkan sel tumor dengan morfologi spindel difusa tanpa atau dengan keratinisasi fokal.
Akantolitik	Pulau-pulau sel diskohefif dengan pseudolumina menyerupai adenokarsinoma atau tumor vaskular (angiosarcoma) dengan penanda mucicarmine dan endotel negatif.
Adenoskuamosa	Tipe KSS kulit yang jarang dengan struktur skuamosa dan glandular, terdiri atas epitel musin dan positif terhadap mucicarmine dan CEA. Tipe ini biasanya invasif. Pemeriksaan CDX2, TTF-1, dan reseptor estrogen dapat membantu menyingkirkan karsinoma adenoskuamosa metastasis dari tractus gastrointestinal, paru, dan ginekologi.
Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC)	Tipe KSS dengan pulau-pulau menunjukkan sel-sel epitel diferensiasi buruk menyerupai syncytial dengan infiltrasi limfosit dan sel plasma. Tidak berhubungan dengan virus Epstein-Barr.
KSS dengan diferensiasi sarkomatoid (karsinomasarkoma)	Tumor bifenotipik dengan KSS konvensional dan komponen sarkomatos, mulai dari tidak berdiferensiasi, kondroblastik, osteoblastik, rhabdomyosarkomatos, hingga mioid.



Gambar 7. Karsinoma sel skuamosa. Ditemukan atipia keratinosit pada seluruh lapisan epidermis tanpa maturasi keratinosit, mitosis, dan sel diskeratotik. A. Lobulus-lobulus dalam berbagai ukuran memiliki pola pertumbuhan yang menginfiltrasi lapisan dermis. Ditemukan banyak mutiara keratin. B. Keratinosit dengan spektrum atipia ringan hingga berat. C. Keratoakantoma. Pulau-pulau skuamosa pada dermis yang terdiri atas keratinosit dengan sitoplasma eosinofilik, neutrofil, dan serat elastin. D. Dermal-tumor junction menunjukkan infiltrasi sel mononuklear eksositotik pada ground-glass-appearing tumor. E.^{18,25}

Mutasi amplifikasi, dan aktivasi onkogen Ras ditemukan pada KSS kulit, dan KA. Dari tiga gen Ras, Harvey rat sarcoma virus (Hras) paling sering mengalami mutasi pada populasi secara umum. Molekul Ras merupakan keluarga dari protein pengikat GTP, dan paling sering mengalami mutasi pada karsinoma. Ras merupakan aktivator jalur kinase Raf/Mek/Erk1/Erk2, dan mutasi aktif pada Ras dapat menginisiasi formasi KSS kulit. Pada tonjolan folikel rambut, dan stratum basalis dari epidermis interfolikuler, terdapat sel punca

epidermis yang memiliki potensi untuk memperbarui diri, dan berdiferensiasi. Struktur tersebut diduga merupakan cikal bakal KSS kulit. Penelitian hewan percobaan tikus dengan ekspresi onkogen Hras di folikel rambut di bawah pengaruh promotor gen keratin 5 yang memendek dapat menginisiasi pembentukan KSS kulit, dan karsinoma sel spindel.^{2,28}

Diketahui bahwa KSS kulit melibatkan promotor hipermetilasi gen sebelumnya, seperti p16INK4a dan p14ARF, CDH1, RB1, MGMT, dan RASSF1. Gen-gen tersebut terlibat dalam regulasi siklus sel, perbaikan DNA, adhesi epitel, dan transduksi sinyal, sementara hipermetilasi pulau CpG pada regio promotor menghasilkan transcriptional silencing. MicroRNA juga memiliki peran penting dengan berperan sebagai onkogen, penekan tumor, dan beberapa diregulasi oleh faktor epigenetik.²

Lingkungan mikro tumor penting dalam karsinogenesis KSS kulit. Salah satu komponen utamanya adalah inflamasi yang berperan sebagai promotor tumor. Rendahnya respons inflamasi berhubungan dengan progresi tumor. Beberapa studi menyatakan bahwa lingkungan mikro tumor kaya akan cancer-associated fibroblast (CAF), dan tumor-associated macrophages (TAM). Sel stroma tumor terlibat dalam invasi, metastasis, progresi tumor, dan respons terhadap kemoterapi. Infeksi HPV pada keratinosit yang bermutasi menjaga kelangsungan hidup sel hingga terjadinya perubahan keratinosit pada seluruh lapisan epidermis menjadi KSS.²

Penampang mikroskopik menunjukkan gambaran keganasan epitelial yang ditandai dengan keratinosit atipik, dan pertumbuhan destruktif secara lokal. Dapat dilihat keratinosit diskeratosis atipik dengan nukleus hiperkromatik, dan pleomorfik serta ditemukan mitosis. Pada KSS kulit berdiferensiasi baik ditemukan mutiara keratin, sedangkan pada

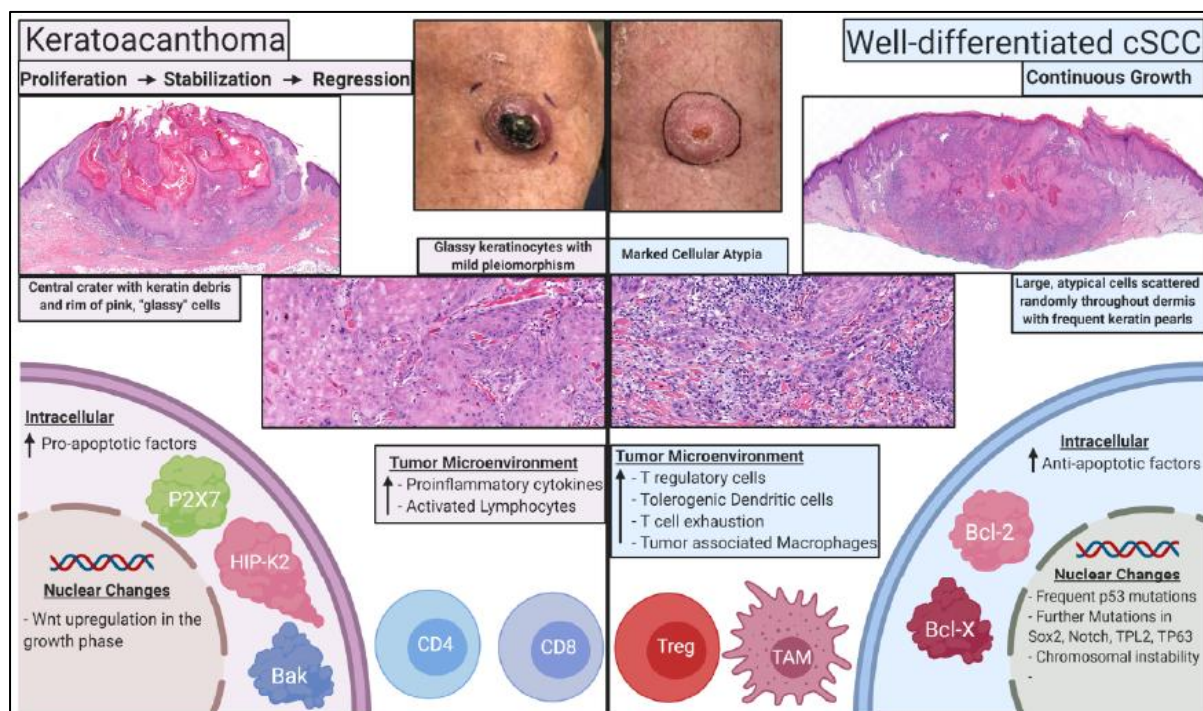
diferensiasi buruk ditemukan keratinisasi yang minimal, dan banyak mitosis atipik. Infiltrasi sel-sel radang biasanya ditemukan (gambar 7). Varian gambaran histopatologi KSS kulit diantaranya clear cell, sel spindel, akantolitik, adenoskuamosa, lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC), dan KSS berdiferensiasi sarkomatoid (karsinomasarkoma). Penjabaran singkat dari masing-masing varian lihat tabel 4.³¹

3.2. Keratoakantoma

Keratoakantoma merupakan tumor kulit dengan lesi berbentuk kubah bersifat low grade, dan tumbuh cepat dengan sumbat keratin di tengahnya. Selama lebih kurang 100 tahun, tumor ini telah melalui reklasifikasi, dan pelaporan yang berbeda-beda. Sebelum tahun 1917, keratoakantoma diklasifikasikan sebagai karsinoma kulit. Pada tahun 1920-an, studi mengklasifikasikan tumor ini sebagai veruka atau kista sebacea bervegetasi. Antara tahun 1936 dan 1950, tumor ini dilaporkan sebagai moluskum sebaceum. Secara umum, keratoakantoma dimasukkan ke dalam salah

satu varian KSS kulit karena memiliki morfologi yang mirip dan sulit dibedakan antara keratoakantoma, dan KSS kulit diferensiasi baik. Pemeriksaan terkini untuk membedakan KSS kulit dengan keratoakantoma adalah penanda imunohistokimia (IHK), termasuk penanda sitokin, penanda adhesi sel, reseptor permukaan sel, dan regulator siklus atau apoptosis sel.^{32,33}

Keratoakantoma dilaporkan dapat menyerang seluruh kelompok usia walaupun tumor ini jarang menyerang individu kurang dari 20 tahun. Puncak insiden keratoakantoma soliter adalah 50–69 tahun, lebih sering pada laki-laki dengan perbandingan 2:1, dan lebih sering menyerang individu kulit putih. Tumor ini juga lebih sering ditemukan pada individu dengan immunosupresi, dan invasif secara lokal. Faktor risiko keratoakantoma mirip dengan KSS kulit diferensiasi baik (seperti paparan UV, infeksi HPV, immunosupresi), namun trauma kulit (seperti pembedahan, radiasi, dan lain-lain) merupakan faktor risiko tambahan untuk perkembangan keratoakantoma karena melibatkan disregulasi respon inflamasi.^{32,33}



Gambar 8. Perbandingan patofisiologi keratoakantoma dan karsinoma sel skuamosa kulit.³³

Saat ini, penegakan diagnosis keratoakantoma berdasarkan tiga hal, yaitu tampilan klinis menunjukkan lesi crateriform yang berkembang cepat dalam waktu minggu hingga bulan, evolusi trifasik yang meliputi proliferasi, stabilisasi dan regresi (lesi yang tidak ditatalaksana), dan histopatologi spesimen yang adekuat dengan arkitetur yang

intak (membedakan keratoakantoma dengan KSS kulit berdiferensiasi baik bergantung pada arsitektur halus dan perbedaan sitologik).³³

Keratoakantoma diduga berasal dari folikel rambut, dan mengalami apoptosis dengan involusi katagen pada folikel rambut. Percobaan pada tikus menunjukkan bahwa jalur persinyalan folikel yang menginduksi

keratoakantoma adalah jalur Wnt dan asam retinoat (AR), dan merupakan regulator penting pada regresi keratoakantoma. Persinyalan Wnt secara selektif aktif menginduksi fase pertumbuhan keratoakantoma hingga fase regresi, dan penghambatan Wnt melalui AR cukup untuk menginduksi regresi keratoakantoma. Hal ini berpengaruh terhadap tatalaksana keratoakantoma, seperti penggunaan retinoid terutama pada lesi multipel. Perubahan nuklear, faktor intraselular, dan lingkungan mikro tumor juga berperan penting terutama dalam membedakan keratoakantoma dengan KSS kulit berdiferensiasi baik. Karsinoma sel skuamosa kulit mengekspresikan faktor-faktor anti-apoptosis (Bcl-2, Bcl-xL, dan Bcl-X), dan pro-apoptosis (P2X7, dan Bak) lebih besar dibandingkan keratoakantoma. Secara keseluruhan, penanda pro-apoptosis lebih menonjol pada keratoakantoma dibandingkan KSS kulit (gambar 8).³³

Gambaran mikroskopik keratoakantoma tergantung pada fasenya. Pada fase proliferasi, ditemukan struktur infundibulokistik hiperproliferasi multipel yang mulai menginvasi, dan bersatu dalam pola simetris, serta hiperkeratosis. Fase matur menunjukkan adanya debris keratin dengan kolaret epidermal perifer, pulau-pulau skuamosa pada dermis yang terdiri atas keratinosit dengan sitoplasma eosinofilik, neutrofil, dan serat elastin. Fase regresi menunjukkan sumbat keratin dilapisi oleh epitel atrofik yang mulai memipih. Perubahan inflamasi kronik, dan fibrosis terlihat pada lapisan dermis.³³

Vaksin HPV Beta

Target utama imunologi HPV adalah kapsid virus yang terdiri atas protein kapsid mayor L1, dan minor L2. Saat ini, vaksin HPV yang berlisensi adalah Cervarix (GlaxoSmithKline, bivalen), Gardasil (Merck & Co., kuadriavalen), dan Gardasil-9 (Merck & Co., nonvalen, terdiri atas virus-like particles L1 (VLP) dari HPV alfa atau risiko tinggi. Dilaporkan bahwa ditemukan reaktivitas silang terhadap HPV beta, tetapi masih bervariasi pada individu yang telah divaksin dengan titer yang cenderung rendah untuk beberapa sub tipe HPV. Oleh karena itu, individu yang telah melakukan vaksinasi HPV masih rentan terhadap infeksi HPV beta dan perkembangan KSS kulit. Dibutuhkan vaksin baru yang mampu mencegah KSS kulit terkait infeksi HPV. Meskipun paparan sinar UV merupakan faktor risiko penting untuk perkembangan KSS kulit, infeksi HPV beta seharusnya dapat dicegah, dan berpotensi menurunkan insiden karsinoma

kulit keratinositik terkait infeksi HPV yang memiliki prevalensi tertinggi pada karsinoma kulit.³⁴

RINGKASAN

Tumor keratinositik merupakan tumor yang berasal dari sel keratinosit kulit pada lapisan epidermis. Ditemukannya peningkatan kadar DNA HPV pada lesi keratinositik pada pasien dengan kelainan genetik, dan immunosupresi (seperti pasca transplantasi organ) merupakan awal mula penelitian peran HPV beta terhadap patogenesis lesi keratinositik. Peran utama HPV beta terhadap patogenesis lesi keratinositik adalah inisiasi karena onkoprotein HPV beta serta molekul lainnya berperan dalam pengkondisian lingkungan tumor mikro. Pengetahuan tersebut diharapkan dapat dimanfaatkan untuk tatalaksana lesi keratinositik. Salah satu pencegahan adalah vaksin HPV, namun vaksin yang ada sekarang diperuntukkan untuk HPV alfa. Vaksin tersebut memiliki reaktivitas silang terhadap HPV beta, tetapi masih bervariasi pada individu yang telah divaksin dengan titer yang cenderung rendah untuk beberapa sub tipe HPV. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai peran HPV beta terhadap patogenesis lesi keratinositik dan vaksin HPV yang dapat mencegahnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roky AH, Islam MM, Ahasan AMF, Mostaq MS, Mahmud MZ, Amin MN, et al. Overview of skin cancer types and prevalence rates across continents. *Cancer Pathog Ther*. 2024.
2. Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. Cutaneous squamous cell carcinoma: From biology to therapy. *Int J Mol Sci*. 2020; 21:2956.
3. Wibawa LP, Andardewi MF, Ade Krisanti I, Arisanty R. The epidemiology of skin cancer at Dr. Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital from 2014 to 2017. *JDVI*. 2019;4:11–6.
4. Krick A, Weber MF, Pawlita M, Sitas F, Hodgkinson VS, Rahman B, et al. Cutaneous b HPVs, Sun Exposure, and Risk of Squamous and Basal Cell Skin Cancers in Australia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31:614–24.
5. Olisova OY, Snarskaya ES, Anpilogova EM, Jaber Awad JM. Molecular detection and genotyping of β -human papillomavirus and its association with epithelial skin neoplasms. *Dermatol Ther*. 2021;34.

6. Hu C, Wallace N. Beta HPV Deregulates Double-Strand Break Repair. Vol. 14, *Viruses*. MDPI. 2022.
7. Cozma EC, Banciu LM, Celarel AM, Soare E, Srichawla BS, Kipkorir V, et al. Molecular mechanisms of human papilloma virus related skin cancers: A review. *Medicine (United States)*. 2024;103:e38202.
8. Jensen JNE, Becker GL, Jackson JB, Rysavy MB. Human papillomavirus and associated cancers: A review. *Viruses*. 2024;16:680.
9. Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV infections—classification, pathogenesis, and potential new therapies. *Int J Mol Sci*. 2024;25:7616.
10. Tampa M, Mitran CI, Mitran MI, Nicolae I, Dumitru A, Matei C, et al. The role of beta HPV types and HPV-associated inflammatory processes in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Immunol Res*; 2020:5701639.
11. Shimizu A, Yamaguchi R, Kuriyama Y. Recent advances in cutaneous HPV infection. *J Dermatol*. 2023;50:290–8.
12. Hultin E, Mühr LSA, Lagheden C, Dillner J. HPV transcription in skin tumors. *PLoS One*. 2019;14:e0217942.
13. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37:324–34.
14. Skelin J, Tomaic V. Comparative analysis of alpha and beta HPV E6 oncoproteins: insights into functional distinctions and divergent mechanisms of pathogenesis. *Viruses*. 2023;15:2253.
15. Bandolin L, Borsetto D, Fussey J, Da Mosto MC, Nicolai P, Menegaldo A, et al. Beta human papillomaviruses infection and skin carcinogenesis. *Rev Med Virol*. 2020;30:e2104.
16. Gheit T. Mucosal and cutaneous human papillomavirus infections and cancer biology. *Front Oncol*. 2019;9:355.
17. Tommasino M. HPV and skin carcinogenesis. *Papillomavirus Res*. 2019;7:129–31.
18. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023 (WHO classification of tumours series 5th ed). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>
19. Myroshnychenko MS, Moiseienko TM, Torianyk II, Ivannik VY, Popova NG, Mozhaiev IV, et al. Seborrheic keratosis: current state of the problem. *Wiad Lek*. 2022;75:172–5.
20. Neagu N, Dianzani C, Venuti A, Bonin S, Voidăzan S, Zalaudek I, et al. The role of HPV in keratinocyte skin cancer development: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:40–6.
21. Palaniappan V, Karthikeyan K. Bowen's disease. *Indian Dermatol Online J*. 2022;13:177–89.
22. Nili A, Daneshpazhooh M, Mahmoudi H, Kamyab K, Jamshidi ST, Soleiman-Meigooni S, et al. Tracing human papillomavirus in skin and mucosal squamous cell carcinoma: a histopathological retrospective survey. *Dermatol Reports*; 2024.
23. Krishnan V, Raju S, Sudheendra US, Aparna HG. Koilocytes-a review. *J Multi Dent Res*; 2018.
24. Gorai S, Ahmad S, Raza SSM, Khan HD, Raza MA, Etaee F, et al. Update of pathophysiology and treatment options of seborrheic keratosis. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15934.
25. Burgdorf WHC. Atlas and synopsis of Lever's histopathology of the skin – Edited by D. E. Elder, R. Elenitsas, A. I. Rubin, M. Iofredda, J. Miller, O. F. Miller. *J Cutan Pathol [Internet]*. 2014;41:552–3.
26. Grabowska AI, Wilanowski T. FOXN1 transcription factor in epithelial growth and wound healing. *Mol Cell Biol*. 2017;37:e00110-17.
27. Wang Z, Wang X, Shi Y, Wu S, Ding Y, Yao G, et al. Advancements in elucidating the pathogenesis of actinic keratosis: present state and future prospects. *Front Med*. 2024;11:1330491.
28. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: The pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*. 2012;122:464–72.
29. Cassarino DS, Dadras SS, Lindberg MR. Epidermal tumors: premalignant and malignant epidermal tumors. In: *Diagnostic pathology: neoplastic dermatopathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
30. Conforti C, Retrosi C, Agozzino M, Dianzani C, Nardon E, Oliveri A, et al. Unraveling the complex nexus of human papillomavirus (HPV) in extragenital keratinocyte skin tumors: A comprehensive analysis of Bowen's disease and in situ squamous-cell carcinoma. *J Clin Med*. 2024;13:1091.
31. Fania L, Didona D, Di Pietro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Paolino G, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma:

- From pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines*. 2021;9:1–33.
32. Zito PM, Scharf R. Keratoacanthoma. [Updated 2023] In: StatPearls [Internet]; 2024.
33. Tisack A, Fotouhi A, Fidai C, Friedman BJ, Ozog D, Veenstra J. A clinical and biological review of keratoacanthoma. *Br J Dermatol*. 2021;185:487–98.
34. Gupta R, Rady PL, Doan HQ, Tying SK. Development of a β -HPV vaccine: Updates on an emerging frontier of skin cancer prevention. *J Clin Virol*. 2020;126:104348.