



Human Papillomavirus Sebagai Faktor Risiko Kejadian Karsinoma Sel Basal: Sebuah Tinjauan Naratif

Salsabilla Desy Kartikasari¹, Ennesta Asri², Deddy Saputra³

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

² Bagian Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

³ Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Karsinoma sel basal sering ditemukan pada bagian tubuh yang sering terpapar sinar matahari, dan paling sering terjadi pada bagian kepala dan leher, diikuti dengan tubuh, lengan, dan kaki. *Human papillomavirus* diyakini memiliki peran penting sebagai karsinogen di tubuh manusia, namun peran HPV dalam patogenesis KSB pada individu masih belum pasti.

Metode: Studi literatur ini berjenis tinjauan pustaka naratif dengan desain penelitian observasional dan laporan kasus yang membahas mengenai peran HPV pada KSB.

Hasil: Dari total 14 kepustakaan yang diulas, didapatkan hasil penelitian yang bervariasi. Kehadiran HPV pada pasien dengan KSB bergantung pada faktor risiko lain yang dapat memicu akumulasi dari HPV sendiri, seperti kerusakan aktinik dan perubahan fungsi barier kulit yang menurun seiring dengan penuaan. Keberadaan DNA HPV ditemukan dengan prevalensi lebih tinggi pada kulit yang terpapar matahari dibandingkan dengan yang tidak terpapar matahari.

Kesimpulan: *Human papillomavirus* tidak berperan langsung dalam etiopatogenesis karsinoma sel basal. *Beta-HPV* merupakan jenis HPV yang paling sering ditemui dan memiliki korelasi signifikan antara serologi gabungan dan DNA HPV dengan KSB. Penggunaan vaksinasi pada pasien dengan keganasan kulit nonmelanoma dapat menurunkan rekurensi dari lesi tumor.

Kata kunci: Karsinoma Sel Basal, *Human Papillomavirus*, Faktor Risiko

Abstract

Background: *Basal cell carcinoma* is often found on areas of the body that frequently exposed to sunlight, and most commonly occurs in the head and neck, followed by trunk areas, arms and legs. *Human papillomavirus* is believed to have an important role as a carcinogen in the human body, but the

role of HPV in the pathogenesis of BCC in individuals is still uncertain.

Methods: This literature study is a narrative literature review with observational research design and case reports that discuss the role of HPV in BCC.

Results: From a total of 14 literatures reviewed, various research results were obtained. The presence of HPV in patients with BCC depends on other risk factors that can trigger the accumulation of HPV itself, such as actinic damage and degrading function of the skin barrier that decrease along with aging. The presence of HPV DNA was found to be with a higher prevalence in sun-exposed skin compared to non-sun-exposed skin.

Conclusion: *Human papillomavirus* does not play a direct role in the pathogenesis of basal cell carcinoma. *Beta-HPV* is the most common type of HPV and has a significant correlation between combined serology and HPV DNA with BCC. The use of vaccination in patients with non-melanoma skin malignancies can reduce the recurrence of tumor lesions. However, this research still needs further clinical trials.

Keyword: Basal Cell Carcinoma, *Human Papillomavirus*, Risk Factors

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Peran *Human papillomavirus* pada perjalanan penyakit karsinoma sel basal masih menjadi perdebatan.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Human papillomavirus tidak memiliki peran utama sebagai etiopatogenesis karsinoma sel basal, keberadaan HPV bergantung pada penurunan fungsi barier kulit dan kerusakan aktinik. *Beta-HPV* merupakan jenis HPV yang paling sering ditemui dan memiliki korelasi signifikan antara serologi gabungan dan DNA HPV dengan KSB.

CORRESPONDING AUTHOR**Phone:** +6282110718386**E-mail:** salsabilladesy08@gmail.com**ARTICLE INFORMATION****Received:** April 22nd, 2021**Revised:** August 9th, 2022**Available online:** August 28th, 2022**Pendahuluan**

Kanker ganas adalah penyakit akibat akumulasi perubahan genetik sepanjang perjalanan hidup. Perubahan genetik dapat terjadi melalui mekanisme mutasi pada DNA maupun epigenetik. Perubahan genetik ini memicu proliferasi abnormal dari sel-sel jaringan tubuh, sehingga sel kanker tidak dapat berproliferasi dengan baik seperti sel normal. Dalam perkembangannya, sel-sel kanker ini dapat memiliki kemampuan metastasis. Metastasis merupakan proses kompleks yang menyebabkan sel-sel memiliki kemampuan baru untuk menginvasi jaringan lain, bertahan hidup, dan berproliferasi ke pada organ tubuh lain sehingga dapat menyebabkan gagal fungsi suatu organ hingga kematian.^{1, 2}

Keganasan pada kulit—baik melanoma maupun nonmelanoma—merupakan keganasan yang paling banyak terjadi. Angka kejadian keganasan kulit mengalami peningkatan selama dekade terakhir. Menurut data World Health Organization (WHO), terdapat dua hingga tiga juta kasus kanker kulit nonmelanoma dan 132.000 kasus kanker kulit melanoma yang terjadi tiap tahun di seluruh dunia.³ Karsinoma sel basal merupakan kanker kulit nonmelanoma yang paling umum terjadi, dengan angka kejadian yang meningkat tiap tahun.⁴ Di Inggris, kejadian karsinoma sel basal meningkat dari 173,5 ke 265,4 per 100.000 populasi/tahun dalam kurun waktu 10 tahun. Pada populasi orang berkulit putih di Amerika Serikat, Kanada, dan Australia, kejadian pertahun bertambah dan telah mencapai angka rata-rata 3,7%. Di Amerika Serikat, angka kejadian karsinoma sel basal telah bertambah dua kali lipat dalam kurun waktu 20 tahun. Di RS Dr. Cipto Mangunkusumo, data kanker kulit secara keseluruhan dari tahun 1996-1998 adalah 91 (65,5%) kasus karsinoma sel basal (KSB), pada tahun 2005 ke 2009, kejadian dari karsinoma sel basal adalah 171 (40,4%). Sementara dari data RS M. Djamil Padang pada periode Januari 2015 – Desember 2017, terdapat 38 kasus kanker kulit dari 1.003 kunjungan ke Divisi Tumor dan Bedah

Kulit Poli Dermatologi dan Venereologi RS Dr. M. Djamil Padang. Pada penelitian ini, kanker kulit yang paling banyak ditemukan adalah karsinoma sel basal dengan pasien laki-laki lebih banyak daripada perempuan, dan kelompok usia terbanyak adalah 45-64 tahun.⁵⁻⁷ Karsinoma sel basal lebih banyak terjadi pada orang yang lebih tua. Hampir setengah dari jumlah kasus terjadi pada usia 50 hingga 80 tahun, dengan angka kejadian yang meningkat seiring bertambahnya usia.⁴

Karsinoma sel basal berasal dari sel tanpa keratin yang terletak pada stratum basalis. Karsinoma sel basal merupakan tumor maligna yang bersifat invasif secara lokal, agresif, dan destruktif, namun jarang bermetastasis, sehingga angka kematian akibat KSB rendah. Meskipun demikian, KSB memiliki angka morbiditas yang tinggi akibat penyebaran lesi tumor lokal yang destruktif. Kejadian rekurensi setelah dilakukan penanganan pada lesi tumor KSB sering terjadi. Kepustakaan mengenai angka rekurensi pada kasus karsinoma sel basal sangat bervariasi, didapatkan insidensi antara 10 hingga 67%. Risiko terjadinya rekurensi lebih tinggi pada lesi berukuran ≥ 2 cm.^{8, 9}

Karsinoma sel basal memiliki berbagai gambaran klinis, di antaranya adalah tipe nodular, tipe superfisial, dan tipe morfea. Kombinasi dari dua tipe, yaitu tipe superfisial atau tipe morfea dengan KSB tipe nodular dapat terjadi. Beberapa kasus yang terjadi yaitu terdapat sejumlah zat melanin pada tumor, yang sering disebut dengan KSB tipe berpigmen. Karsinoma sel basal sering ditemukan pada bagian tubuh yang sering terpapar sinar matahari, dan paling sering terjadi pada bagian kepala dan leher, diikuti dengan tubuh, lengan, dan kaki.⁴

Beberapa faktor risiko seperti etnis, adat istiadat, serta pekerjaan, turut berperan dalam pola epidemiologi kejadian karsinoma sel basal di masing-masing negara di belahan dunia. Faktor usia, genetik, tipe kulit berwarna terang, mata terang dan rambut pirang, kejadian freckles pada masa kanak-kanak, pola hidup yang tidak sehat,

keadaan immunosupresi, dan infeksi *Human papillomavirus* juga turut serta menjadi faktor pendukung untuk timbulnya kanker kulit.⁴

Human papillomavirus (HPV) merupakan virus DNA yang bereplikasi di keratinosit dan bergantung pada keratinosit sebagai tempatnya melengkapi siklus hidupnya. HPV memiliki lebih dari 180 tipe yang masing-masing memiliki tropisme spesifik pada epitel mukosa atau epitel kulit, dan tergolong menjadi lima genus, yaitu *alfa* (α -), *beta* (β -), *gamma* (γ -), *mu* (μ -), dan *nu* (ν -). Pada penelitian yang telah dilakukan, gamma-HPV paling banyak ditemukan serta memiliki risiko signifikan sebagai kofaktor terjadinya KSB.¹⁶ Hubungan antara *alfa*-HPV dengan kanker serviks serta patogenesisnya telah memiliki teori yang berkedudukan kuat, sementara pada kejadian kanker kulit nonmelanoma, terutama karsinoma sel basal akibat infeksi *Human papillomavirus* masih diperdebatkan.¹⁴

Human papillomavirus diyakini memiliki peran penting sebagai karsinogen di tubuh manusia, namun peran HPV dalam patogenesis karsinoma sel basal pada individu dengan keadaan imunokompeten masih belum pasti. Masalah utama yang dihadapi saat dilakukannya penelitian hubungan antara HPV dan kanker kulit nonmelanoma adalah HPV merupakan salah satu flora normal pada kulit manusia.¹⁶ Karena teori ini belum memiliki kedudukan yang kuat, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian berupa tinjauan naratif mengenai peran *Human papillomavirus* sebagai faktor risiko pada penyakit karsinoma sel basal dan pengaruh vaksinasi HPV terhadap rekurensi kejadian karsinoma sel basal.

Metode

Strategi Pencarian

Pencarian kepustakaan atau jurnal dilakukan melalui basis data elektronik menggunakan PubMed/Medline, Google Scholar, Science Direct, Proquest, dan Cochrane Library. Pencarian dengan menggunakan basis data dilakukan secara manual maupun dengan kata kunci. Adapun kata kunci yang digunakan terlampir pada tabel 1. Sementara itu, definisi dari setiap kata kunci terlampir pada tabel 2.

Kriteria Eligibilitas

Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah: jurnal primer, teks lengkap, berbahasa Inggris dan bahasa Indonesia, periode waktu tahun 2010-2020, dan terakreditasi SINTA dan Scopus. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah jurnal yang hanya tersedia abstrak, dan penelitian yang membahas topik karsinoma sel basal bukan pada kulit.

Tabel 1. Daftar Kata Kunci

MEDLINE (Pubmed)		
Peran <i>Human papillomavirus</i> berdasarkan jenisnya terhadap kejadian karsinoma sel basal.	Human	("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] "Basal Cell Carcinoma" OR "Basal Cell Carcinomas" OR "Rodent Ulcer" OR "Rodent Ulcers" OR "Basal Cell Epithelioma" OR "Basal Cell Epitheliomas" OR "Basalioma" AND "HPV" OR "Alphapapillomaviruses" OR "Human Papillomavirus" OR "Human Papillomaviruses" OR "Papillomavirus, Human" OR "Papillomaviruses, Human")
Pengaruh vaksinasi <i>Human papillomavirus</i> terhadap rekurensi kejadian karsinoma sel basal.	Human	("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] "Basal Cell Carcinoma" OR "Basal Cell Carcinomas" OR "Rodent Ulcer" OR "Rodent Ulcers" OR "Basal Cell Epithelioma" OR "Basal Cell Epitheliomas" OR "Basalioma" AND "HPV" OR "Alphapapillomaviruses" OR "Human Papillomavirus" OR "Human Papillomaviruses" OR "Papillomavirus, Human" OR "Papillomaviruses, Human" AND "Vaccination" OR "Vaccine" AND "Recurrence")
Google Scholar, Science Direct, Proquest, dan Cochrane Library		
Peran <i>Human papillomavirus</i> berdasarkan jenisnya terhadap kejadian karsinoma sel basal.	Human	Basal cell carcinoma, HPV. Karsinoma sel basal, HPV.
Pengaruh vaksinasi <i>Human papillomavirus</i> terhadap rekurensi kejadian karsinoma sel basal.	Human	Basal cell carcinoma, HPV, recurrence, vaccination. Karsinoma sel basal, HPV, rekurensi, vaksin.

Ekstraksi Data

Data yang terdapat pada jurnal terseleksi akan diekstrak, data tersebut meliputi: referensi (nama, judul, tahun, penerbit), desain dan sampel penelitian, dan hasil utama penelitian. Data yang

terdapat pada jurnal terseleksi dimasukkan ke dalam tabel yang diklasifikasikan menjadi tabel penelitian sesuai dengan tujuan khusus penelitian.

Kemudian, data dari jurnal terseleksi tersebut diperiksa kembali untuk dinilai kesamaan, perbedaan, ataupun kekurangan dan kelebihanannya. Data-data ini kemudian diolah kembali dengan dasar teori yang telah ada untuk disintesis menjadi sebuah studi jurnal. Pada pembahasan jurnal dijabarkan mengenai peran Human papillomavirus berdasarkan jenisnya terhadap kejadian karsinoma sel basal dan tingkat rekurensi kejadian karsinoma sel basal akibat *Human papillomavirus*.

Hasil

Melakukan pencarian pada lima database, dengan memasukkan kata kunci dan filter artikel 10 tahun terakhir. Ditemukan sebanyak 8.182 artikel. Dilanjutkan dengan melakukan skrining judul dan abstrak yang relevan pada 8.182 artikel. Ditemukan 14 artikel yang sesuai dan memenuhi kriteria inklusi serta tidak memiliki kriteria eksklusi.

Pembahasan

Peran *Human Papillomavirus* Berdasarkan Jenisnya pada Karsinoma Sel Basal

Human papillomavirus memiliki lebih dari 120 genotipe berbeda. *Human papillomavirus* dikelompokkan menjadi lima genus: *alfa* (α -), *beta* (β -), *gamma* (γ -), *mu* (μ -), dan *nu* (ν -).^{14, 19} Lebih dari 95% urutan virus yang ada di sampel kulit termasuk pada famili *Papillomaviridae*, terutama genus *beta* dan *gamma*. Keragaman tipe HPV terdeteksi pada berbagai lesi kulit berbeda.²⁴ Beberapa penelitian melaporkan peran onkogenik *Human papillomavirus* terhadap patogenesis keganasan kulit nonmelanoma.²⁹ Pada penelitian oleh Ines dkk pada tahun 2019, dideteksi adanya ekspresi mHPV pada 34,2% (27 dari 79 spesimen) keganasan kulit nonmelanoma; dengan 92,6% merupakan HPV tipe *high risk*.²⁹

Kebanyakan tipe HPV yang ditemukan pada suatu lesi kulit biasanya ditemukan dalam keadaan multi infeksi, dan biasanya ditemukan beberapa tipe HPV dalam *viral loads* yang rendah (<1 salinan DNA HPV/1000 sel).²⁴ Pada tahun 2011, Paradisi dkk menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara status serologis pada semua tipe HPV dengan peningkatan risiko terjadinya

KSB.²⁰ Dan pada tahun 2015 berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yalda dkk, tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan secara statistik mengenai keterlibatan DNA HPV pada KSB. Hal ini dikarenakan pada 42 spesimen jaringan KSB yang diteliti, tidak ditemukan DNA HPV pada keseluruhan sampel KSB.²⁶

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Michelle dkk pada tahun 2015, disimpulkan bahwa hasil serologi gabungan dan DNA tumor menyatakan bahwa beta-HPV kemungkinan memiliki peran pada KSB.²⁶ Data yang didapatkan dari penelitian ini menunjukkan bahwa lesi KSB lebih cenderung seropositif DNA HPV dibandingkan dengan sampel kontrol (pasien terskrining negatif kanker kulit).²⁵ Hal ini terjadi karena beta-HPV merupakan genus HPV yang paling sering dijumpai pada kulit.¹⁸ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Roel dkk dengan uji respon antibodi terhadap antigen kapsid L1 dari kelima genus HPV pada OTR, didapatkan hasil bahwa adanya respon positif pada genus beta-HPV. Ditemukan pula hubungan seropositif mu-HPV dan keganasan kulit nonmelanoma, namun tidak ada hubungan yang signifikan antara genus HPV lain. Respon positif dari beta-HPV secara signifikan dapat memprediksi perkembangan keganasan kulit nonmelanoma pada OTR.²⁷ Pada penelitian yang dilakukan Paolini dkk, tipe beta-HPV yang paling sering ditemukan adalah tipe HPV107 (15,4%), HPV100 (11,5%), dan HPV15 (11,5%).

Terdapat beberapa penelitian yang mempelajari mengenai pola infeksi HPV pada KSB dan frekuensi akumulasi HPV pada suatu lesi tumor. Dilaporkan bahwa terdeteksi DNA HPV pada 31 dari 142 sampel KSB, dan DNA HPV ditemukan lebih banyak frekuensinya pada KSB tipe nodular (31,3%) dibandingkan dengan KSB tipe superfisial (21,1%). Namun, perbedaan ini tidak signifikan secara statistik.

Faktor risiko signifikan yang memengaruhi frekuensi HPV adalah usia tua dan adanya aktinik keratosis. Pada penelitian ini, disimpulkan bahwa HPV tidak memiliki peran utama dalam etiopatogenesis KSB, dan kehadiran HPV lebih terkait dengan kerusakan aktinik dan perubahan fungsi barrier kulit yang menurun seiring dengan penuaan.^{18, 21} Perubahan fungsi barrier kulit erat kaitannya dengan intensitas paparan ultraviolet pada kulit.

Radiasi ultraviolet adalah faktor risiko utama pada kejadian KSB. Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Krystyna dkk, penelitian ini menyatakan tidak ada korelasi signifikan antara nilai positif HPV dengan jenis kelamin, tipe kulit, dan intensitas paparan ultraviolet.²¹ Namun, pada penelitian selanjutnya yang dilakukan oleh Iannacone dkk pada tahun 2012, ditemukan bahwa *sunburn* yang terjadi karena sensitivitas kulit terhadap paparan matahari serta buruknya kemampuan kulit untuk menggelap atau tanning memiliki kaitan dengan tingginya seroprevalensi pada genus beta-HPV. Pada penelitian ini juga mengemukakan bahwa radiasi UVB memiliki kemampuan untuk menstimulasi aktivitas promotor pada HPV tipe 5 dan 8, yang tergolong dalam beta-HPV. Penelitian ini telah membuktikan bahwa keberadaan DNA HPV ditemukan dengan prevalensi lebih tinggi pada kulit yang terpapar matahari dibandingkan dengan yang tidak terpapar matahari.^{22,30}

Perjalanan onkogenik pada *alfa-HPV high risk* yang merupakan etiologi utama kanker serviks melibatkan tiga protein penting, yaitu protein E5, E6, dan E7. Berbeda dengan *beta-HPV* yang melibatkan dua protein yang memiliki peran penting, yaitu protein E6 dan E7. Menurut penelitian yang telah dilakukan, protein E6 dan E7 memiliki kemampuan untuk menghambat apoptosis yang diinduksi UVR melalui jalur independen p53 untuk mengurangi kapasitas perbaikan dari mutasi yang diinduksi oleh UVR.

Protein E6 mengikat protein penekan tumor p53 dan menargetkannya untuk mempercepat degradasi. Protein E6 juga menargetkan MAML1, komponen penting dari pensinyalan *Notch*, untuk menghambat pensinyalan *Notch* pada keratinosit. *Notch* berperan dalam diferensiasi keratinosit dan berfungsi sebagai gen supresi tumor pada sel epitel. Oleh karena itu, penghambatan sinyal *Notch* pada keratinosit dapat menghambat diferensiasi dan berkontribusi pada proliferasi yang berkelanjutan dari sel yang terinfeksi HPV.^{22,31} Sedangkan protein E7 mengikat aktif protein penekan tumor dan mengakibatkan destabilisasi dan hilangnya kompleks Rb yang menekan transkripsi gen yang diperlukan untuk perkembangan siklus sel.³²

Teori ini didukung oleh laporan kasus oleh Yen-Jeng Wang dkk yang melaporkan kasus langka karsinoma sel basal di area genitalia. Pada

laporan kasus ini, ditemukan sebanyak 33 kasus KSB pada area genitalia selama rentang dari tahun 1990 hingga 2016, dan hanya 30 sampel blok parafin yang memiliki cukup sampel untuk dilakukan pewarnaan imunohistokimia. Saat dilakukan pewarnaan imunohistokimia p16 dan p53, ditemukan sebagian besar kasus (29 dari 30 kasus) menunjukkan pewarnaan negatif atau hanya didapatkan bercak warna samar. Pada skrining PCR HPV, ditemukan semua sampel negatif DNA HPV.²⁸ Disimpulkan bahwa infeksi HPV kemungkinan besar tidak terlibat dalam patogenesis KSB genitalia, mengingat bahwa area genitalia tidak terpapar langsung dengan matahari.

Pasien penerima transplantasi organ berisiko lebih tinggi untuk memiliki lesi keganasan nonmelanoma yang terinfeksi HPV. Terapi immunosupresif jangka panjang merupakan faktor utama berkembangnya keganasan kulit nonmelanoma pada OTR.²⁷ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh J. Bernat-Garcia dkk, DNA HPV ditemukan pada 44 (73,3%) dari total keseluruhan 60 sampel pada penerima transplantasi ginjal, dan pada pasien dengan kondisi imunokompeten, ditemukan total 32 (53,3%) dari 60 sampel pasien terinfeksi HPV.²³ Pada penelitian yang dilakukan oleh Roel dkk pada tahun 2015, ditemukan adanya hubungan positif antara seropositivitas sekurang-kurangnya pada 1 tipe beta-HPV yang terdeteksi pada satu tahun sebelum dan satu tahun sesudah transplantasi, dan perkembangan pada keganasan keratinosit, KSS dan/atau KSB.²⁷

Frekuensi lokasi ditemukannya HPV pada lesi tumor memiliki data yang bervariasi. Pada tahun 2011, hasil penelitian oleh Francesca dkk mengemukakan bahwa penelitian ini tidak menemukan adanya akumulasi HPV yang ditemukan di lesi tumor, sedangkan pada bagian perilesional ditemukan adanya infeksi HPV pada 16,7% pasien.¹⁹ Namun pada tahun selanjutnya, berdasarkan penelitian pada sampel biopsi lesi tumor dan jaringan kulit disekitarnya yang dilakukan Krystyna dkk, menyatakan bahwa sampel lesi tumor KSB lebih memiliki kemungkinan secara signifikan untuk terinfeksi beta-HPV spesies 1 dibandingkan dengan sampel di jaringan kulit sekitarnya.²¹ Hasil pencarian artikel mengenai frekuensi lokasi ditemukannya

HPV masih terbatas, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai ini.

Pengaruh Vaksinasi *Human Papillomavirus* Terhadap Rekurensi Karsinoma Sel Basal

Berdasarkan penelitian yang diadakan oleh Nichols dkk, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang dilakukan untuk mengetahui peran vaksinasi qHPV terhadap rekurensi KC. Penelitian dimulai 16 Oktober 2011 hingga 21 Juni 2014, dengan melakukan vaksinasi pada dua pasien dengan riwayat multipel lesi keganasan kulit nonmelanoma—seorang pria berusia 70-an (pasien 1) dan seorang wanita berusia 80-an. Setiap pasien menerima tiga dosis vaksin kuadriple HPV pada bulan ke 0, 2, dan 6 dimulai pada tahun 2013. Kedua pasien menjalani pemeriksaan kulit rutin seluruh tubuh setidaknya setiap tiga bulan selama 16 bulan (pada pasien 1) dan selama 13 bulan (pada pasien 2). Sejak vaksinasi untuk pertama kali, dilakukan observasi lanjutan dan pasien tidak diberi obat oral nikotinamid, krim topikal fluorourasil, atau krim topikal imiquimod.³⁰

Sebelum dilakukan vaksinasi, pasien 1 memiliki rata-rata 12 lesi KSS baru (KSS in situ 87,5%, KSS dengan diferensiasi baik 6,25%, dan KSS tipe keratoakantoma 6,25%) dan 2,25 lesi KSB baru tiap tahun. Setelah dilakukan vaksinasi, pasien 1 memiliki rata-rata 4,44 lesi KSS (KSS in situ 100%) dan 0 lesi KSB per tahun. Sedangkan pada pasien 2, pasien memiliki total 5,5 lesi KSS baru (KSS in situ 100%) dan 0,92 lesi KSB baru tiap tahun sebelum dilakukan vaksinasi. Setelah dilakukan vaksinasi, pasien 2 memiliki 1,84 lesi KSS baru (KSS dengan diferensiasi baik 100%) dan 0 lesi KSB baru tiap tahunnya. Penelitian ini membuktikan adanya reduksi lesi KSS dan KSB pada kedua pasien yang memiliki riwayat keganasan kulit multipel.³⁰

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang dilakukan untuk mengetahui efektivitas vaksin HPV pada pencegahan rekurensi keganasan kulit nonmelanoma. Dibutuhkan uji klinis dalam skala besar dan dirancang dengan baik, sehingga penggunaan vaksin HPV dapat dipertimbangkan sebagai pencegahan KC, terutama pada KSB.³⁰

Simpulan

Human papillomavirus tidak berperan langsung dalam etiopatogenesis karsinoma sel basal. Beta-HPV merupakan genus HPV yang paling sering ditemui dan memiliki korelasi signifikan antara serologi gabungan dan DNA HPV dengan KSB. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, vaksinasi pada pasien dengan keganasan kulit nonmelanoma terbukti dapat menurunkan rekurensi dari lesi tumor. Perlu dilakukan studi lebih lanjut mengenai peran HPV pada KSB dengan cakupan penelitian eksperimental yang lebih luas. Pada penggunaan vaksin HPV, dibutuhkan uji klinis dalam skala besar dan dirancang dengan baik, sehingga penggunaan vaksin HPV dapat dipertimbangkan sebagai pencegahan KC, terutama pada KSB.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan studi ini.

Daftar Pustaka

1. Huether SE, McCance KL, editors. Buku Ajar Patofisiologi. 6th Indonesia ed vol 1. Singapore: Elsevier; 2019.
2. National Cancer Institute. What is Cancer?. National Institute of Health: National Cancer Institute. 2015. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Diakses 23 Maret 2020.
3. WHO. Radiation: Ultraviolet (UV) radiation and skin cancer. World Health Organization Team Environment, Climate Change and Health. 2017. [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/ultraviolet-\(uv\)-radiation-and-skin-cancer](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/ultraviolet-(uv)-radiation-and-skin-cancer). Diakses 28 Oktober 2020
4. Alexander GM, Samuel EB. Basal Cell Carcinoma: Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Histopathology, and Management. *Yale J Biol Med*. 2015; 88(2): 167–179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26029015/>
5. Chinem, Valquiria Pessoa. Helio Amante Miot. Epidemiology of Basal Cell Carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):292-305.
6. Kasumagic-Halilovic E, Hasic M, Ovcina-Kurtovic N. A Clinical Study of Basal Cell Carcinoma. *Med Arch*. 2019;73(6):394-398. doi: 10.5455/medarch.2019.73.394-398.
7. Wilvestra, Silvia. Sri Lestari, Ennesta Asri. Studi Retrospektif Kanker Kulit di Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RS Dr. M. Djamil Padang Periode Tahun 2015-2017/JKA. 2018;7:47-49. doi:10.25077/jka.v7i0.873
8. Lara F, Santamaría JR, Garbers LE. Recurrence rate of basal cell carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors. *An Bras Dermatol*. 2017;92:58–62. doi: 10.1590/abd1806-4841.20174867.
9. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Tzellos TG, Xirou P, Kitikidou K, Antoniadis K, Zouboulis CC, Triaridis S. Clinical, Histological and Demographic Predictors for

- Recurrence and Second Primary Tumours of Head and Neck Basal Cell Carcinoma. A 1062 Patient-Cohort Study from a Tertiary Cancer Referral Hospital. *Eur J Dermatol*. 2010;20(3):276-282. doi: 10.1684/ejd.2010.0903.
10. Çetinarslan T, Evrenos MK, Bilaç C, Özyurt B, Türel Ermercan A. Evaluation of the effect of surgical treatment on quality of life with the Dermatology Life Quality Index in patients with facial nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Ther*. 2020; 33(6):e14094. doi: 10.1111/dth.14094.
 11. Gaulin C, Sebaratnam DF, Fernández-Peñas P. Quality of life in non-melanoma skin cancer. *Australasian Journal of Dermatology*. 2015;56(1):70-76 . doi: 10.1111/ajd.12205.
 12. Nunes DH, Fröde TS. Quality of life in Basal cell carcinoma patients in Brazil: a pilot cross sectional study. *Dermatol Surg*. 2013;39(4):620-626. doi: 10.1111/dsu.12098.
 13. Losquadro WD. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(3):283-289. doi: 10.1016/j.fsc.2017.03.001.
 14. Ally MS, Tang JY, Arron ST. Cutaneous human papillomavirus infection and Basal cell carcinoma of the skin. *J Invest Dermatol*. 2013;133(6):1456-1458. doi: 10.1038/jid.2013.46
 15. LEXICO. Recurrent. Oxford English and Spanish Dictionary, Thesaurus, and Spanish to English Translator. <https://www.lexico.com/definition/recurrent> -- Diakses 9 Desember 2020
 16. Ramezani M, Sadeghi M. Human papilloma virus infection in basal cell carcinoma of the skin: a systematic review and meta-analysis study. *Pol J Pathol*. 2017;68(4):330-342. doi: 10.5114/pjp.2017.73929.
 17. Karagas MR, Waterboer T, Li Z, Nelson HH, Michael KM, Bavinck JN, et al. Genus β human papillomaviruses and incidence of basal cell and squamous cell carcinomas of skin: population based case-control study, *BMJ* 2010; 341:c2986. doi: 10.1136/bmj.c2986
 18. Escutia B, Ledesma E, Serra-Guillen C, Gimeno C, Vilata JJ, Guillén C, et al. Detection of human papilloma virus in normal skin and in superficial and nodular basal cell carcinomas in immunocompetent subjects. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(7): 832-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03875.x
 19. Paolini F, Carbone A, Benevolo M, Silipo V, Rollo F, Covello R, Piemonte P, Frascione P, Capizzi R, Catricalà C, Venuti A. Human Papillomaviruses, p16INK4a and Akt expression in basal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011;30(1):108. doi: 10.1186/1756-9966-30-108
 20. Paradisi A, Waterboer T, Sampogna F, Tabolli S, Simoni S, Pawlita M, et al. Seropositivity for human papillomavirus and incidence of subsequent squamous cell and basal cell carcinomas of the skin in patients with a previous nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):782-91. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10403.x
 21. Zakrzewska K, Regalbuto E, Pierucci F, et al. Pattern of HPV infection in basal cell carcinoma and in perilesional skin biopsies from immunocompetent patients. *Virol J*. 2012;309(9). doi: 10.1186/1743-422X-9-309.
 22. Iannaccone MR, Wang W, Stockwell HG, O'Rourke K, Giuliano AR, Sondak VK, et al. Sunlight exposure and cutaneous human papillomavirus seroreactivity in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *J Infect Dis*. 2012;206(3):399-406. doi: 10.1093/infdis/jis374.
 23. Bernat-García J, Morales Suárez-Varela M, Vilata-Corell JJ, Marquina-Vila A. Detection of human papillomavirus in nonmelanoma skin cancer lesions and healthy perilesional skin in kidney transplant recipients and immunocompetent patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(3):286-94. doi: 10.1016/j.adengl.2013.10.008.
 24. Arroyo Mühr LS, Hultin E, Bzhalava D, Eklund C, Lagheden C, Ekström J, Johansson H, Forslund O, Dillner J. Human papillomavirus type 197 is commonly present in skin tumors. *Int J Cancer*. 2015;136(11): 2546-55. doi: 10.1002/ijc.29325
 25. Iannaccone MR, Gheit T, Waterboer T, Giuliano AR, Messina JL, Fenske NA, et al. Case-control study of cutaneous human papillomavirus infection in Basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(8): 1303-1313. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0032
 26. Nahidi Y, Meibodi NT, Meshkat Z, Esmaili H, Jahanfakhr S. No Evidence of Human Papilloma Virus Infection in Basal Cell Carcinoma. *Indian J Dermatol*. 2015;60(4): 356-9. doi: 10.4103/0019-5154.160479
 27. Genders RE, Mazlom H, Michel A, Plasmeijer EI, Quint KD, Pawlita M, et al. The presence of betapapillomavirus antibodies around transplantation predicts the development of keratinocyte carcinoma in organ transplant recipients: a cohort study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(5):1275-1282.
 28. Wang YJ, Tang TY, Wang JY, Huang YK, Wu YH. Genital basal cell carcinoma, a different pathogenesis from sun-exposed basal cell carcinoma? A case-control study of 30 cases. *J Cutan Pathol*. 2018. doi: 10.1111/cup.13304.
 29. Ben Ayed I, Tounsi H, Jaballah A, Ardhaoui M, Maaloul A, Lassili T, Mezghani N, Abdelhak S, Boubaker S. Mucosal human papillomavirus detection and TP53 immunohistochemical expression in non-melanoma skin cancer in Tunisian patients. *J Cutan Pathol*. 2019; 46(8):591-598. doi: 10.1111/cup.13473
 30. Nichols AJ, Allen AH, Shareef S, Badiavas EV, Kirsner RS, Ioannides T. Association of Human Papillomavirus Vaccine with the Development of Keratinocyte Carcinomas. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(6):571-574. doi:10.1001/jamadermatol.2016.5703.
 31. White EA, Sowa ME, Tan MJ, Jeudy S, Hayes SD, Santha S, Munger K, Harper JW, Howley PM. Systematic identification of interactions between host cell proteins and E7 oncoproteins from diverse human papillomaviruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012b; 109(5):E260-E267. doi: 10.1073/pnas.1116776109.
 32. DeFilippis RA, Goodwin EC, Wu L, DiMaio D. Endogenous human papillomavirus E6 and E7 proteins differentially regulate proliferation, senescence, and apoptosis in HeLa cervical carcinoma cells. *J Virol*. 2003;77(2):1551-63. doi: 10.1128/jvi.77.2.1551-1563.2003.