

## Tinjauan Literatur

### **PATOGENESIS INFEKSI *HUMAN PAPILLOMAVIRUS* SEBAGAI DASAR DALAM PENGEMBANGAN PENCEGAHAN DAN TERAPI BARU PADA KANKER PENIS**

Heru Fajar Trianto\*, Anny Setijo Rahaju\*\*✉

#### **Abstrak**

Kanker penis merupakan salah satu keganasan pada pria yang jarang terjadi. Berbagai faktor risiko berperan dalam kejadian kanker penis, salah satunya adalah infeksi *Human Papillomavirus* (HPV). Infeksi HPV merupakan salah satu penyakit menular seksual yang terjadi pada usia reproduktif. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk menjelaskan peran infeksi HPV terhadap kejadian kanker penis, perkembangan vaksin untuk mengurangi risiko terjadinya kanker penis serta imunoterapi untuk meningkatkan angka kesembuhan dan menurunkan angka kematian akibat kanker penis. Artikel didapatkan melalui penelusuran secara *online* menggunakan Pubmed, Sage Journals, dan Google Cendekia menggunakan kata kunci *human papillomavirus*, *penile cancer*, kanker penis, *vaccine*, atau *targeted therapies*. Hasil penelusuran *offline* melalui hasil penelitian yang tidak dipublikasikan dan buku referensi. Hasil pencarian online mendapatkan 9110 artikel yang terkait dengan kata kunci, namun hanya 31 artikel yang ditelaah. Hasil telaah menjelaskan bahwa patogenesis infeksi HPV pada proses onkogenesis kanker penis melibatkan berbagai jalur molekuler dan sistem imun di sekitar tumor yang dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan upaya pencegahan dan terapi baru. Salah satu cara pencegahan kanker penis adalah dengan pemberian vaksin HPV menggunakan teknologi *Virus-Like Particles* (VLP) yang dapat mencegah kejadian lesi genital. Kaitan antara HPV dan sistem imun dikembangkan sebagai terapi target yang baru. Beberapa penelitian mengenai terapi target pada kanker yang berkembang saat ini menunjukkan bahwa pemberian *immune checkpoint inhibitors* dapat meningkatkan sistem imun dalam proses eliminasi sel kanker. Terapi target tersebut dapat meningkatkan angka kesembuhan dari penderita dan mengurangi efek samping dari terapi yang ada saat ini.

Kata kunci: *human papillomavirus*, kanker penis, patogenesis

### **PATHOGENESIS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AS A BASIS IN THE DEVELOPMENT OF PREVENTION AND NOVEL THERAPY IN PENILE CANCER**

#### **Abstract**

Penile cancer is a rare malignancy in men. Some risk factors are known to play a role in the development of penile cancer, one of which is human papillomavirus (HPV) infection. HPV infection is one of the sexually transmitted diseases among the reproductive age group. This literature review aimed to explain the role of HPV infection in the incidence of penile cancer, the development of vaccines to reduce the risk of penile cancer, and immunotherapy to increase cure rates and reduce mortality due to penile cancer. Articles were obtained through online searches using Pubmed, Sage Journals, and Google Scholar using the keywords *human papillomavirus*, *penile cancer*, *penile cancer*, *vaccine*, or *targeted therapies*. Offline search using unpublished research and reference books. The online search found 9110 articles related to the keywords, but only 31 articles were reviewed. The results explain that the pathogenesis of HPV infection in oncogenic processes of penile cancer involves various molecular signaling pathways and peritumoral immune systems that can be used as a basis for the development of preventive measures and novel therapy for penile cancer. One of the penile cancer prevention is HPV vaccination using the *Virus-Like Particles* (VLP) technology, which can inhibit genital lesions development. Correlation between HPV and immune system developed as novel targeted therapy. Various studies on cancer therapy currently show that administer immune checkpoint inhibitors can induce the immune system to eliminate the cancer cell. The targeted therapies can improve the patient's outcome and reduce the side effect of conventional therapy.

Keywords: *human papillomavirus*, pathogenesis, penile cancer

\* Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

\*\* Departemen Patologi Anatomik, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga - Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Surabaya

✉ E-mail: anny\_sr@fk.unair.ac.id

## Pendahuluan

Kanker penis merupakan salah satu neoplasma ganas pada pria yang jarang terjadi. Angka kejadian kanker penis secara global yaitu sebanyak 0,84 per 100.000 pria. Negara dengan angka kejadian kanker penis yang tinggi adalah Romania, Uganda, dan Brazil.<sup>1,2</sup> Angka kejadian kanker penis di Indonesia secara nasional belum diketahui. Data di RS Sardjito Yogyakarta menunjukkan angka 4,3 kasus per tahun sedangkan data di Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya mencatat hanya sebanyak 23 kasus kanker penis pada tahun 2010 hingga 2015.<sup>3,4</sup>

Angka kejadian kanker penis meningkat sejalan bertambahnya usia dan tinggi pada ras atau etnis tertentu. Kanker penis banyak terjadi pada usia 60 hingga 70 tahun, dengan rerata usia 68 tahun.<sup>5</sup> Kanker penis di Amerika Serikat banyak terjadi pada ras hispanik dan ras kulit hitam.<sup>6</sup>

Berbagai faktor risiko ikut berperan terhadap kejadian kanker penis antara lain riwayat tidak sirkumsisi, phimosis, inflamasi daerah penis, *lichen sclerosus*, merokok, dan infeksi *Human Papillomavirus* (HPV). Pada saat ini diperkirakan jumlah kanker penis yang disebabkan oleh infeksi HPV adalah berkisar 50% hingga 80%. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2016 membuat klasifikasi baru pada gambaran histopatologi kanker penis menjadi karsinoma sel skuamosa yang terkait HPV dan tidak terkait HPV. Klasifikasi baru tersebut menunjukkan bahwa terdapat pengaruh infeksi HPV pada berbagai tipe kanker penis yang memiliki sifat, gambaran histopatologi serta prognosis yang berbeda.<sup>1,7</sup>

Patogenesis infeksi HPV pada kanker

penis terkait dengan sistem imun pada lingkungan mikro di sekitar tumor masih belum banyak diteliti dan dipelajari dibandingkan pada kanker serviks.<sup>1</sup> Berbagai jalur sinyal molekuler yang melibatkan protein onkogen dari virus dan kemampuan HPV untuk meningkatkan ekspresi *immune checkpoint* diduga berperan dalam proses onkogenesis. Selain itu, struktur dan komponen HPV juga berperan dalam proses perubahan sel epitel normal menjadi sel ganas.<sup>1,8</sup>

Berbagai penelitian mengenai kaitan HPV pada kanker penis berkembang ke arah pencegahan dan terapi. Hal ini berdasarkan pada keefektifan vaksin HPV pada pencegahan kanker serviks, maka penelitian mengenai vaksin HPV dalam pencegahan kanker penis terus dikembangkan.<sup>1</sup> Saat ini, terapi utama pada kanker penis adalah pembedahan dengan melibatkan atau tidak melibatkan kelenjar getah bening inguinal, dengan salah satu risiko berupa luka setelah operasi. Penelitian terkini di bidang kanker penis adalah terapi target berupa *immune checkpoint inhibitors* yang diharapkan dapat mengurangi efek samping dari terapi pembedahan dan radioterapi.<sup>1,7,8</sup>

Tinjauan literatur ini ditulis dengan tujuan untuk menjelaskan peran infeksi HPV terhadap kejadian kanker penis, perkembangan vaksin untuk mengurangi risiko terjadinya kanker penis dan terapi baru berupa imunoterapi dapat meningkatkan angka kesembuhan dan menurunkan angka kematian.

## Metode Penelusuran

Metode penelusuran artikel dalam tinjauan literatur ini dilakukan secara *online*

menggunakan Pubmed, Sage Journals, dan Google Cendekia. Beberapa kriteria yang digunakan dalam pencarian kepustakaan adalah: 1. Menggunakan kata kunci berupa *human papillomavirus*, *penile cancer*, kanker penis, *vaccine*, atau *targeted therapies*, 2. Memiliki teks lengkap, 3. Berbahasa Inggris atau Indonesia, 4. Hasil penelitian atau review artikel. Dari hasil penelusuran secara *online* dengan rentang waktu dari tahun 2001 hingga 2020 didapatkan dari Pubmed sebanyak 22 artikel, pada Sage Journals sebanyak 28 artikel, dan pada Google Cendekia sebanyak 9.060 hasil dan kemudian dipilih sesuai kriteria yang telah ditentukan hingga didapatkan total 31 artikel *online* yang digunakan dalam tinjauan literatur ini. Terdapat dua sumber kepustakaan yang diperoleh secara *offline* yaitu hasil penelitian yang tidak dipublikasikan dan buku referensi.

### **Definisi dan Klasifikasi Histopatologi Kanker Penis**

Kanker penis merupakan neoplasma ganas dengan jenis terbanyak adalah karsinoma sel skuamosa yang dapat berasal dari mukosa glans, sulkus koronal, atau kulit luar dari penis. Pada tahun 2016 terdapat perubahan klasifikasi histopatologi kanker penis dari yang semula tidak dibedakan berdasarkan kaitan dengan infeksi HPV menjadi karsinoma sel skuamosa yang terkait dengan HPV dan tidak terkait HPV.

Karsinoma sel skuamosa yang terkait HPV antara lain subtipe *basaloid squamous carcinoma*, *warty carcinoma*, *warty-basaloid carcinoma*, *clear cell carcinoma* dan *lymphoepithelioma-like carcinoma*. Beberapa subtipe dari karsinoma sel skuamosa penis yang tidak terkait HPV antara lain, karsinoma sel skuamosa tipe tersering yaitu pseudo-hiperplastik, pseudoglandular, verukous, papiler, adenoskuamous, sarkomatoid, dan sub tipe campuran. Klasifikasi tersebut disusun ber-dasarkan perbedaan gambaran klinis, morfologi, dan molekuler.<sup>6</sup>

Terdapat perbedaan gambaran histopatologi dan prognosis antara kanker penis terkait HPV dan tidak terkait HPV.<sup>9</sup> Penelitian yang dilakukan oleh de Araujo *et al.* (2018) menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara HPV positif dengan derajat diferensiasi yang lebih buruk (*grade 2/3*). Derajat diferensiasi yang buruk memiliki kaitan dengan kejadian metastasis pada kelenjar getah bening dan prognosis yang buruk.<sup>10</sup>

### **Struktur dan Komponen Human Papillomavirus (HPV)**

*Human papillomavirus* merupakan virus berukuran kecil (55 nm) yang tidak memiliki kapsul dan mengandung materi genetik berupa *deoxyribonucleic acid* (DNA). DNA yang terdapat pada HPV merupakan DNA sirkular dengan genom sepanjang kurang lebih 7.900 bp. DNA virus dilindungi oleh kapsid icosahedral yang tersusun atas 72 kapsomer.<sup>11,12</sup>

Genom HPV terdiri dari tiga bagian yaitu bagian awal (*early (E) region*), bagian akhir (*late (L) region*), dan bagian pengaturan regulasi. Pada bagian awal mengandung beberapa gen yang akan mengkode beberapa protein yaitu protein E1, E2, E4, E5, E6, dan E7. Protein E1 terdiri dari protein dengan berat 68 kDa yang berfungsi sebagai helikase pada proses replikasi DNA virus.<sup>11,12</sup> Protein E2 dengan berat molekul 50 kDa memiliki peran pada proses transkripsi, replikasi DNA, dan memiliki fungsi berkaitan dengan penggabungan genom virus pada kromosom sel inang. Protein E4 memiliki berat molekul 16-17 kDa serta berperan pada proses maturasi virus serta keluarnya virus dari sel inang.<sup>13</sup> Protein E5 merupakan protein hidrofobik kecil yang terdiri dari 83 asam amino dan memiliki fungsi dalam regulasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR), meningkatkan aktivitas protein E6 dan E7 serta berperan pada immortalitas dari sel tumor.<sup>12</sup>

Protein E6 memiliki berat molekul 18 kDa dan berperan pada proses onkogenesis dengan menghambat protein 53 (p53).<sup>12,14</sup> Proses onkogenesis juga melibatkan protein E7 yang memiliki berat molekul 13 kDa dengan cara menghambat protein retinoblastoma (pRb).<sup>12,15</sup>

Protein L1 dan L2 berperan pada pembentukan kapsid virus. Protein L1 dengan berat 55 kDa diekspresikan dari gen L1 yang tersusun atas 1200 pasang basa. Protein L1 sangat imunogenik dan merangsang pembentukan antibodi yang mengenali virus. Protein L1 juga berperan pada interaksi antara virus dengan reseptornya pada sel inang. Berbagai tipe HPV dibedakan berdasar ekspresi protein L1. Protein L2 terekspresi pada bagian dalam kapsid dan memiliki peran antara lain pada interaksi virus dengan reseptor sel inang, transportasi virus menuju inti sel inang, dan membawa DNA virus menuju area replikasi.<sup>11</sup>

#### **Serotipe *Human Papillomavirus* (HPV)**

*Human papillomavirus* memiliki lebih dari 180 tipe yang dibagi menjadi dua yaitu HPV dengan risiko tinggi berpotensi menyebabkan keganasan (*high risk* (hr) HPV) dan HPV dengan risiko rendah menyebabkan keganasan.<sup>12</sup> Tipe HPV risiko tinggi antara lain HPV tipe 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, dan 69, sedangkan HPV dengan risiko rendah antara lain tipe 6, 11, 40, 42, 54, 55, 61, 62, 64, 71, 72, 81, 83, dan 84. HrHPV terkait dengan beberapa keganasan antara lain kanker *oropharynx*, kanker serviks dan kanker penis.<sup>1,12</sup> Pemberian nama pada berbagai tipe HPV yaitu berdasarkan ekspresi protein L1 pada permukaan virus. Tipe hrHPV tersering yang berkaitan dengan tumor *in situ* dan tumor yang telah invasif adalah tipe 16 dan 18 yaitu berkisar 60-75%. Beberapa penelitian menunjukkan prevalensi hrHPV tipe lain tidak sebanyak tipe 16 dan 18, yaitu tipe 58 (5%),

33 (5%), 52 (3%), dan 35 (2%).<sup>16,17</sup> Pada HPV yang berpotensi rendah dapat menyebabkan beberapa kelainan salah satunya adalah kondiloma.<sup>14</sup>

Perbedaan hrHPV dengan HPV yang berpotensi rendah adalah berdasarkan kemampuan protein E6 dan E7 dalam proses onkogenesis. Pada hrHPV, protein E6 dapat menghambat aktivitas p53 yang merupakan *tumor suppressor protein*. Protein E7 pada hrHPV mampu berikatan dengan pRb yaitu protein pengatur siklus sel, sehingga akan memicu proliferasi sel. Namun, pada HPV yang berpotensi rendah, protein E6 tidak berikatan dengan faktor proapoptosis sel inang dan protein E7 berikatan lemah dengan pRb.<sup>18,19</sup>

#### **Patogenesis *Human Papillomavirus* (HPV) pada Proses Onkogenesis Kanker Penis**

Patogenesis infeksi HPV pada kanker penis mirip dengan proses onkogenesis pada kanker serviks. Proses onkogenesis kanker penis yang melibatkan HPV diawali dengan infeksi HPV melalui mikrotrauma atau luka kecil pada lapisan basal epidermis penis. Mikrotrauma tersebut merupakan jalan masuk HPV untuk menginfeksi inti sel basal lapisan epidermis penis. Pada bagian basal epidermis terdapat beberapa reseptor yang dapat dikenali oleh HPV antara lain *Heparan Sulfate Proteoglycans* (HSPGs) dan laminin-5. Kapsid HPV akan berikatan dengan laminin-5 dan virion akan memasuki sel inang. Dua jenis protein HSPGs yaitu *syndecans* dan *glypicans* juga ikut berperan dalam proses internalisasi HPV ke dalam sel inang.<sup>12</sup> HPV juga akan berikatan dengan tetraspanin, yaitu suatu protein transmembran, dan akan memasuki sel inang secara endositosis. Protein L2 dari HPV akan berikatan dengan mikrofilamen di sitoplasma sel inang yang akan mengantarkan virus menuju inti sel inang.<sup>12,20</sup>

Bagian dari HPV yang berperan pada kejadian kanker penis adalah protein E6 dan E7 yang akan mempengaruhi genom dari sel inang sehingga mengakibatkan perubahan siklus sel inang. Protein E6 akan berikatan dengan p53 yang kemudian mengaktifkan enzim degradasi proteosom dan akan mendegradasi p53.<sup>15</sup> Hal ini akan mengakibatkan gangguan pada pengontrolan siklus sel pada G1 *checkpoint* serta mencegah sel mengalami apoptosis. Protein E6 juga menyebabkan inaktivasi apoptosis melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik. Pada jalur intrinsik, protein E6 akan melakukan inaktivasi protein proapoptosis seperti p53, Bax, Bak melalui jalur *ubiquitin-proteosome*. Pada jalur ekstrinsik, protein E6 akan berikatan dengan reseptor apoptosis yaitu *Tumor Necrosis Factor Receptor-1* (TNFR-1), *Fas-associated protein with death domain* (FADD), dan caspase 8. Protein E6 selanjutnya akan mendegradasi FADD dan caspase 8. Berbagai jalur di atas akan menyebabkan hambatan pada proses apoptosis dari sel.<sup>11</sup>

Selain itu, protein E7 pada hrHPV akan berikatan secara kuat dengan salah satu *tumor suppressor protein* sel inang yaitu pRb. Ikatan protein E7 dengan pRb akan menghambat ikatan pRb dengan faktor transkripsi E2F, sehingga mengakibatkan pelepasan bentuk aktif dari faktor transkripsi E2F. Aktivasi faktor transkripsi E2F akan mengakibatkan sel inang melewati siklus tanpa berhenti pada tahap G1. Protein E7 akan menghambat aktivitas *cyclin dependent kinase inhibitors* (CKIs) p21 dan p27 yang mengakibatkan siklus sel akan terus berlangsung. Proses tersebut akan mengakibatkan peningkatan laju proliferasi sel inang.<sup>11,19</sup>

*Human papillomavirus* menggunakan DNA sel basal epidermis inang sebagai alat produksi komponen virus (replikasi). Sel basal yang terinfeksi akan menghasilkan genom HPV dalam jumlah kecil. Namun, genom HPV pada sel basal belum berintegrasi dengan

DNA dari sel inang. Protein E5, E6, dan E7 juga mulai diproduksi untuk memicu proliferasi sel inang. Sel basal yang terinfeksi kemudian membelah diri menjadi dua sel yaitu sebagai sel punca basal dan sel suprabasal yang naik ke lapisan atas. Pembelahan sel basal menjadi dua sel akan membawa serta genom HPV. Infeksi laten HPV pada sel basal tidak akan dikenali oleh sistem imun tubuh. Pada daerah suprabasal terjadi peningkatan replikasi HPV berupa peningkatan kerja genom L1 dan L2 dalam pembentukan struktur protein virus. Pada bagian permukaan epidermis, struktur HPV yang telah lengkap siap keluar dari sel inang terinfeksi.<sup>11,20</sup>

Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi perkembangan sel kanker adalah sistem imun pasien. Beberapa penelitian menunjukkan lingkungan mikro dari tumor dapat mempengaruhi perkembangan sel kanker. Salah satu dari komponen sistem imun yang berada pada lingkungan mikro tumor adalah *tumor-infiltrating lymphocytes* (TIL) sebagai efektor terhadap sel kanker. TIL sendiri dapat mengekspresikan *immune checkpoint* berupa *programmed death receptor-1* (PD-1) dan *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4* (CTLA-4) yang dapat menghambat kinerja sistem imun dalam mengeliminasi sel kanker.<sup>19,21</sup>

*Programmed death receptor-1* merupakan reseptor inhibitor pada beberapa sel imun antara lain sel limfosit T yang teraktivasi, sel T regulator, sel B teraktivasi, dan sel *Natural Killer* (NK). PD-1 akan berikatan dengan ligannya yaitu *program death ligand-1* (PD L-1) yang diekspresikan oleh sel kanker dan *tumor-infiltrating macrophages*. Ikatan PD-1 dan PD-L1 akan menyebabkan penurunan kemampuan sel limfosit T efektor dalam mengeliminasi sel kanker dan menyebabkan sel limfosit T efektor mengalami apoptosis. Penelitian yang dilakukan oleh Badoual *et al.* (2013) menunjukkan peningkatan ekspresi PD-1

pada sel limfosit T *cluster of differentiation 4+* (CD4<sup>+</sup>) dan CD8<sup>+</sup> pada kanker kepala-leher dengan HPV yang positif dibandingkan dengan HPV yang negatif.<sup>22,23</sup>

Terdapat kaitan antara patogenesis infeksi HPV dengan ekspresi PDL-1 pada kejadian kanker. Beberapa protein HPV yang dapat meningkatkan ekspresi PD L-1 dan CTLA-4 adalah protein E5, E6, dan E7.<sup>24,25</sup> Protein E5 dari HPV mengaktifkan EGFR sel inang yang kemudian akan meningkatkan ekspresi dari PD L-1. EGFR secara tidak langsung juga dapat meningkatkan PDL-1 melalui aktivasi *yes-associated protein* (YAP). YAP juga diketahui dapat meningkatkan kemampuan proliferasi dan migrasi dari sel kanker. Protein yang kedua adalah E6 yang dapat meningkatkan ekspresi PD L-1 pada sel kanker melalui jalur aksis p53 - *micro RNA 34a* (miR-34a) – PD L-1. *micro RNA 34a* memiliki fungsi pada pengaturan proliferasi sel, induksi apoptosis, dan perbaikan DNA, serta dapat menghambat PD L-1 melalui ikatan secara langsung. Protein E6 dapat menghalangi ekspresi miR-34a melalui jalur p53. Jumlah miR-34a yang berkurang akan meningkatkan ekspresi PDL-1.<sup>24</sup>

Protein HPV lain yang dihubungkan dengan ekspresi PD L-1 adalah E7. Protein E7 selain menghambat fungsi dari pRb juga dapat berikatan dan menghambat kompleks I $\kappa$ B dengan demikian akan mengurangi jumlah *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- $\kappa$ B). Berkurangnya NF- $\kappa$ B akan mengaktifkan ekspresi dari PD L-1 sehingga dapat menghambat kerja dari sistem imun dalam menghancurkan sel kanker.<sup>24</sup> Mekanisme yang lain adalah genom HPV yang telah memasuki sel inang bergabung ke dalam atau di sekitar lokus gen PDL-1 yang dapat meningkatkan ekspresi PDL-1.<sup>25</sup>

Selain itu, *tumor-infiltrating lymphocytes* (TIL) juga mengekspresikan *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4* (CTLA-4) yang akan berkompetisi dengan reseptor CD28 untuk

berikatan dengan ligan B7-1 dan B7-2 yang diekspresikan oleh sel *Antigen Presenting Cell* (APC). Ikatan antara CTLA-4 dan ligannya akan menyebabkan gangguan interaksi antara sel APC dengan sel limfosit T sehingga memengaruhi fungsi dari sel limfosit T.<sup>19,23</sup>

Protein E7 dari HPV berperan dalam peningkatan dengan ekspresi CTLA-4. Mekanisme yang terjadi adalah protein E7 dari virus akan menurunkan ekspresi dari *Jumonji C histone demethylase1B* (JHDM1B). Ekspresi JHDM1B yang sedikit akan menyebabkan peningkatan jumlah *H3 lysine 36* (H3K36) *methylation* yang berada pada daerah promoter dari CTLA-4 sehingga akan meningkatkan transkripsi dari gen CTLA-4.<sup>26</sup>

### **Vaksin *Human Papillomavirus* (HPV)**

Kejadian kanker penis dapat dicegah dengan beberapa cara antara lain sirkumsisi, menjaga kebersihan genital, penggunaan kondom, dan pemberian vaksin HPV. Pada saat ini vaksin HPV sudah digunakan secara luas pada anak perempuan dan wanita muda sebagai salah satu proteksi dari infeksi hrHPV yang dapat menginduksi kejadian kanker serviks. Beberapa penelitian klinis menunjukkan bahwa vaksin HPV juga dapat digunakan sebagai pencegahan kejadian kanker yang terkait HPV selain kanker serviks antara lain kanker kepala leher dan kanker penis. Infeksi HPV memiliki mekanisme yang sama pada berbagai bagian tubuh, sehingga penggunaan vaksin HPV dapat digunakan pada prevensi kejadian kanker penis.<sup>20</sup> Penggunaan vaksin HPV pada pria sudah dilaksanakan di beberapa negara. Lembaga *Food and Drug Administration* (FDA) dari Amerika Serikat telah merekomendasikan penggunaan Gardasil (vaksin HPV *quadrivalent*) untuk pria usia 9 hingga 26 tahun dalam pencegahan kejadian kondiloma.

Asosiasi *National Comprehensive Cancer Network of the European Association of Urology* merekomendasikan vaksinasi HPV sebagai salah satu cara mengurangi risiko kejadian kanker penis. Beberapa negara yang sudah merekomendasikan penggunaan vaksin HPV antara lain Australia, Austria, Amerika Serikat dan Israel.<sup>1,21</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Giuliano *et al.* (2011) pada 4065 pria menunjukkan keefektifan penggunaan vaksin HPV *quadrivalent* dalam pencegahan kejadian lesi genitalia eksternal terkait infeksi HPV tipe 6, 11, 16, dan 18.<sup>27</sup>

Terdapat dua jenis vaksin HPV yang saat ini sudah dikembangkan yaitu Gardasil® (*Merck Sharp & Dohme Corp, USA*) yang merupakan vaksin *quadrivalent* dengan target HPV tipe 6, 11, 16, dan 18, serta Cevaxix® (*GSK, USA*) yang merupakan vaksin bivalent dengan target HPV risiko tinggi yaitu tipe 16 dan 18.<sup>28</sup> Vaksin HPV menggunakan teknologi *Virus-Like Particles (VLP)*, karena pada vaksin HPV terdapat partikel yang mirip dengan protein L1 virus yang imunogenik tetapi tidak infeksius. VLP diproduksi dan diperbanyak di dalam sel jamur atau sel serangga, dan tidak mengandung DNA virus HPV.<sup>22,29</sup>

*Virus-Like Particles* dipilih sebagai metode penggunaan vaksin HPV karena memiliki beberapa keunggulan antara lain, VLP memiliki struktur yang mirip dengan HPV yaitu bagian kapsid tetapi tidak mengandung materi genom virus. VLP akan menginduksi munculnya reaksi imunitas terhadap HPV tetapi tidak membahayakan tubuh inang (*host*).<sup>29,30</sup> Keunggulan yang kedua adalah VLP dapat menginduksi antibodi dengan titer yang tinggi dalam jangka waktu lama dibandingkan antibodi yang muncul pada infeksi HPV secara alami.<sup>30,31</sup>

Vaksin HPV diberikan secara intramuskular dalam tiga kali dosis pemberian yaitu bulan ke-0, 2, dan 6 untuk vaksin *quadrivalent* dan bulan ke-0, 1, dan 6 untuk vaksin *bivalent*. VLP yang masuk akan

ditangkap dan dikenali oleh sel dendritik untuk kemudian di-presentasikan ke sel limfosit T CD4<sup>+</sup>. Sel limfosit T CD4<sup>+</sup> kemudian berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel limfosit T efektor serta berinteraksi dengan sel limfosit B *immature* untuk menjadi sel limfosit B *mature* kemudian menjadi sel plasma dan menghasilkan antibodi yang spesifik terhadap virus HPV. Pada saat awal VLP memasuki tubuh, antigen VLP juga akan dikenali oleh reseptor sel limfosit B *immature*. Respons imun juga akan membentuk sel limfosit T dan sel limfosit B memori yang akan mengenali antigen virus HPV pada infeksi berikutnya. Antibodi terhadap virus HPV akan terbentuk pada bulan ke-7 dan akan bertahan selama 5 tahun.<sup>22,29</sup> Antibodi yang terbentuk berupa immunoglobulin G (Ig G) dan Ig A yang akan berikatan dengan virus dan menghalangi virus agar tidak masuk ke dalam sel basal. Vaksin HPV tidak efektif mencegah infeksi yang sedang berlangsung yaitu saat genom virus telah memasuki sel basal.<sup>31,32</sup>

### Terapi Target pada Kanker Penis

Saat ini, metode terapi yang digunakan untuk menangani kanker penis adalah pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Terapi pembedahan dilakukan dengan memperhatikan ukuran tumor serta mempertimbangkan diseksi dari kelenjar getah bening regional. Pembedahan yang melibatkan diseksi kelenjar getah bening dapat menimbulkan efek samping berupa luka bekas operasi yang sulit sembuh. Sementara itu, radioterapi dapat dilakukan pada karsinoma penis dengan lesi tumor T1 atau T2 dengan ukuran kurang dari 4 cm. Beberapa efek samping yang dapat terjadi dari prosedur radioterapi antara lain, stenosis uretra, telangiectasis, fibrosis, dan nekrosis pada penis yang berakhir dengan amputasi pada penis.<sup>1,7</sup> Beberapa terapi target untuk kanker yang disebabkan oleh infeksi virus HPV mulai dikembangkan.

Salah satu terapi target yang dikembangkan adalah kaitan antara infeksi HPV, karsinoma sel skuamosa, dan respons imun penderita. Pengembangan terapi target pada kanker yang terkait HPV juga diharapkan dapat mengurangi efek samping dari terapi konvensional kanker penis yang ada.<sup>1</sup>

Terapi target yang saat ini berkembang adalah imunoterapi dengan pemberian *immune checkpoint inhibitors*. Beberapa terapi target untuk kanker yang berkaitan dengan ekspresi PD-1 dan PD-L1 mulai dikembangkan antara lain nivolumab yang merupakan antibodi terhadap PD-1. Anti-PD-1 yang lain adalah Ipilimumab dan Pembrolizumab, sedangkan terapi anti-PD-L1 yang lain adalah MDX 1105. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian anti-PD-1 atau PD L-1 terbukti efektif terhadap beberapa tumor solid.<sup>19,22,23</sup>

Pada melanoma dan karsinoma sel ginjal menunjukkan bahwa pemberian anti-PD-1 dapat meningkatkan kemampuan sistem imun dalam melawan sel kanker. Penelitian pada *non small cell lung cancer* (NSCLC) dan kanker ovarium menunjukkan keefektifan pemberian anti-PD-L1 yang memengaruhi prognosis dari penyakit.<sup>33</sup> Penelitian fase 3 menunjukkan bahwa pemberian anti-PD-1 pada NSCLC dapat meningkatkan *overall survival* (OS) dari pasien dibandingkan dengan pemberian kemoterapi docetaxel. Nivolumab terbukti mampu meningkatkan OS pada kanker kepala leher dibandingkan pemberian terapi methotrexate, docetaxel atau cituximab.<sup>23</sup>

FDA telah merekomendasikan penggunaan Ipilimumab sebagai terapi anti-CTLA-4 untuk berbagai terapi kanker.<sup>19,32</sup> Penggunaan Ipilimumab pada pasien melanoma menunjukkan peningkatan OS dibandingkan kelompok yang tidak diberikan terapi tersebut.<sup>33</sup> Pada kanker serviks menunjukkan bahwa pemberian Ipilimumab setelah radiasi dapat memperbaiki prognosis dari pasien.<sup>23</sup>

Terapi target atau imunoterapi lain yang saat ini dikembangkan adalah *Listeria monocytogenes protein listeriolysin O* (Lm-LLO). Mekanisme penggunaan antigen *Listeria monocytogenes* sebagai imunoterapi pada kanker yang terkait HPV adalah penggabungan antara potongan protein Lm-LLO dengan protein E7 dari HPV tipe 16. Lm-LLO akan menginduksi sistem imun nonspesifik dan sel APC yang kemudian akan mempengaruhi aktivasi dari sel limfosit T CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup>. Lm-LLO-E7 akan menginduksi sel limfosit T sitotoksik dan sel dendritik serta akan mengurangi jumlah sel limfosit T regulator dan menghambat kejadian angiogenesis pada tumor.<sup>19</sup>

## Kesimpulan

Infeksi HPV merupakan salah satu penyebab kanker penis yang cukup penting. Pada saat ini HPV menjadi dasar dalam klasifikasi dari kanker penis yang dibagi menjadi terkait dan tidak terkait HPV yang berbeda secara gambaran histopatologi, sifat, dan. Struktur dan patogenesis infeksi HPV dalam proses onkogenis dapat dijadikan sebagai dasar dalam pengembangan vaksin yang dapat mencegah kejadian kanker penis dan terapi baru yaitu imunoterapi yang dapat mengurangi efek samping terapi saat ini. Pengembangan vaksin HPV dengan teknologi VLP yang identik dengan protein L1 dapat merangsang pembentukan antibodi yang mencegah masuknya virus HPV ke dalam sel basal dan VLP lebih aman digunakan karena tidak mengandung genom virus. Protein E5, E6, dan E7 memiliki kaitan dengan ekspresi PD-L1 dan CTL-4 sehingga dapat digunakan sebagai dasar pemberian imunoterapi. Imunoterapi yang dikembangkan berupa pemberian anti-PD-1, PD-L1, CTLA-4 serta Lm-LLO yang terbukti efektif pada berbagai tumor solid, sehingga terdapat harapan baru dalam pengembangan terapi target pada kanker penis.

**Daftar Pustaka**

1. Spiess PE, Dhillon J, Baumgarten AS, Johnstone PA, Giuliano AR. Pathophysiological Basis of Human Papillomavirus in Penile Cancer: Key to Prevention and Delivery of More Effective Therapies. *Ca Cancer J Clin.* 2016; 66 (6): 481-495.
2. Cardona CEM, Garcia-Perdomo HA. Incidence of Penile Cancer Worldwide: Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Panam Salud Publica.* 2017; 41:1-10.
3. Prayoga DA, Tranggono A. Evaluasi Klinis dan Manajemen Kanker Penis di Rumah Sakit Sardjito, Yogyakarta. *Indonesian Journal of Cancer.* 2015; 10 (1): 29-34.
4. Sulistio CB, Rahaju AS. Profil Penderita Kanker Sel Skuamosa pada Penis di Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya Periode Januari 2010-Desember 2015. [Telaah Retrospektif]. Tidak diterbitkan. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. 2017.
5. Geng J-H, Huang S-P, Huang C-Y. Prognostic Factors in Taiwanese Patients with Penile-Invasive Squamous Cell Carcinoma. *Kaoshiung Journal of Medical Science.* 2015; 31:523-28.
6. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (Editors). Tumours of the Penis. In: *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2016. P. 259-276.
7. Lawindy SM, Rodriguez AR, Horeblas S, Spiess PE. Current and Future Strategies in The Diagnosis and Management of Penile Cancer. *Advances in Urology.* 2011; 2011:1-9.
8. Iorga L, Marcu RD, Diaconu CC, Stanescu AMA, Stoian AP, Mischianu DLD, *et al.* Penile Carcinoma and HPV Infection (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2019; 20:91-96.
9. Junker K, Holters S, Hartmann A. Human Papilloma Virus, Histopathological, and Molecular Subtyping in Penile Cancer: Relevance for Prognosis and Therapy. *European Urology Supplements.* 2017; 16 (2017):295-300.
10. de Araujo LAd, De Paula AAP, de Paula HdSC, Ramos JEP, de Oliveira BR, De Carvalho KPA, *et al.* Human Papillomavirus (HPV) Genotype Distribution In Penile Carcinoma: Association With Clinic Pathological Factors. *PLoS ONE.* 2018; 13(6):1-15.
11. Fernandes JV, Fernandes TAUM. *Human Papillomavirus and Related Disease-from Bench to Bedside- a Clinical Perspective.* London: IntechOpen. 2012. P.1-39.
12. Miller DL, Puricelli MD, Stack MS. Virology and Molecular Pathogenesis of HPV (Human Papillomavirus)- Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Biochem J.* 2012; 443: 339-353.
13. Doorbar J. The E4 Protein: Structure, Function and Patterns of Expression . *Virology.* 2013; 445: 80-98.
14. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human Papillomavirus Molecular Biology and Diseases Association. *Rev Med Virol.* 2016; 25:2-23.
15. Faridi R, Zahra A, Khan K, Idrees M. Oncogenic Potential of Human Papillomavirus (HPV) and Its Relation with Cervical Cancer. *Virology Journal.* 2011; 8(269):1-8.

16. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Ngunyen CL, Owens M, *et al.* Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. *J Virol.* 2004; 78 (21):11451-11460.
17. Song D, Li H, Li H, Dai J. Effect of Human Papillomavirus Infection on The Immune System and Its Role in The Course of Cervical Cancer (Review). *Oncology Letters.* 2015; 10:600-606.
18. Thomas JT, OH ST, Terhune SS, Laimins LA. Cellular Changes Induced by Low-Risk Human Papillomavirus Type 11 in Keratinocytes that Stably Maintain Viral Episomes. *Journal of Virology.* 2001; 75:7564-7571.
19. Kim EY, Park JS. The Role of HPV E6 and E7 Oncoproteins in HPV-Associated Cervical Carcinogenesis. *Cancer Res Treat.* 2005; 37(6):319-324.
20. Oliveira-Costa JP, da Silveira GG, Soave DF, Fernandes AdC, Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Soares FA. Human Papillomavirus Infection and Penile Cancer: Past, Present and Future. In: *Human Papillomavirus and Related Disease- from Bench to Bedside a Diagnostic and Preventive Perspective.* London: IntechOpen. 2013. P. 221-239.
21. Stratton KL, Culkin DJ. A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. *Oncology (Williston Park).* 2016; 30 (3):245-252.
22. Badoual C, Hans S, Merillon N, Ryswick CV, Ravel P, *et al.* PD-1 Expressing Tumor-Infiltrating T Cells are A Favorable Prognostic Biomarker in HPV-Associated Head and Neck Cancer. *Cancer Res.* 2013; 73(1):128-138.
23. Chervin CS, Brockstein B. Current Clinical Immunotherapeutic Approaches for Head and Neck Cancer. *Faculty Rev.* 2016; 803:1-8.
24. Allouch S, Malki A, Allouch A, Gupta I, Vranic S, Al Moustafa A-E. High-Risk HPV Oncoproteins and PD-1/PDL-1 Interplay in Human Cervical Cancer: Recent Evidence and Future Directions. *Front Oncol.* 2020; 10(914):1-9.
25. Yang-Chun F, Zhen-Zhen C, Yan-Chun H, Xiu-Min M. Association Between PD-L1 and HPV Status and The Prognostic Value for HPV Treatment in Premalignant Cervical Lesion Patients. *Medicine.* 2017; 96(25):1-6.
26. Zhou Q, Chen L, Song Y, Ma L, Xiao P, Chen L, *et al.* Induction of Co-Inhibitory Molecule CTLA-4 by Human Papillomavirus E7 Protein Through Downregulation of Histone Methyltransferase JHDM1B Expression. *Virology.* 2019; 538:111-119.
27. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone M, Moreira Jr ED, Penny ME, Aranda C, *et al.* Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine Against HPV Infection and Diseases in Males. *N Engl J Med.* 2011; 364: 401-411.
28. Shabbir M, Barod R, Hegarty PK, Minhas S. Primary Prevention and Vaccination for Penile Cancer. *Ther Adv Urol.* 2013; 5 (3):161-169.
29. Toh ZQ, Licciardi PV, Fong J, Garland SM, Tabrizi SN, *et al.* Reduced Dose Human Papillomavirus Vaccination: An Update of The Current State-of-The-Art. *Vaccine.* 2015; 33(39):5042-5050.
30. Wang JW, Roden RBS. Virus-Like Particles for The Prevention of Human Papillomavirus-Associated Malignancies. *Expert Rev Vaccines.* 2013; 12(2):1-22.
31. Zhou X, Sun L, Yao X, Li G, Wang Y, Li Y. Progress in Vaccination of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine. *Front. Immunol.* 2020; 11(1434):1-11. Lee S-J, Yang S, Hung C-F. Immunotherapy for Human Papillomavirus-Associated Disease and Cervical Cancer: Review of Clinical and Translational Research. *J Gynecol Oncol.* 2016; 27(5):1-17.

32. Kim CH, Schilder RJ. Immunotherapy for Gynecologic Malignancies: The Way Forward. *The American Journal Of Hematology/Oncology*. 2014; 10(2):1-10.