



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

Radioterapi pada Karsinoma Sel Basal

Fatmasari, H.M. Djakaria

Departemen Radioterapi RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo - Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel:

Diterima Juni 2017

Disetujui Juli 2017

Alamat Korespondensi:

dr. Fatmasari

E-mail:sarifatma99@gmail.com

Abstrak/Abstract

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan kanker kulit yang paling sering terjadi, bersifat *slow growing*, invasif lokal, agresif dan destruktif lokal, jarang bermetastasis, namun dapat menyebabkan kerusakan jaringan local dan cacat fungsional. Radioterapi sebagai terapi utama dalam kondisi tertentu mampu memberikan hasil yang baik. Begitu pula sebagai terapi adjuvan, radioterapi terbukti mampu menurunkan angka rekurensi dengan konsekuensi kosmetik minimal dan efek samping yang dapat ditoleransi. Oleh karena itu, pertimbangan radioterapi dalam tatalaksana KSB harus dimasukkan ke dalam pengambilan keputusan klinis dan manajemen multidisiplin.

Kata kunci: karsinoma sel basal, radioterapi, non melanoma malignum

Basal Cell Carcinoma is the most common skin cancer that slowly grow, locally invasive, aggressive and locally destructive, rarely metastazing, but it can destruct local tissues and cause functional disability. Radiotherapy as the main choice of treatment with certain conditions can provide a good result. As well as adjuvant therapy, radiotherapy is proven to be able to reduce recurrence rate with minimal cosmetic consequences and tolerated side effects of radiation. Therefore, the consideration of radiotherapy as treatment modality should be included in clinical decision and multidiscipline management.

Keywords: basal cell carcinoma, radiotherapy, non melanoma malignum

Hak Cipta ©2017 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan kanker kulit yang paling sering terjadi. Sekitar 80% dari kanker non melanoma malignum (NMM) merupakan KSB.¹ Area predileksi utama KSB adalah area yang terpapar sinar matahari, yang mana sekitar 80% mengenai kepala dan leher dan sebesar 30% mengenai hidung. Di Indonesia, perbandingan laki-laki dan perempuan yang menderita KSB adalah 2:1, dimana lebih sering terjadi pada usia lanjut dengan usia rata-rata 65 tahun. Angka kematian karena KSB cukup rendah, hanya sekitar 5-10% per tahun, akan tetapi morbiditas yang ditimbulkan dari terapi sangat besar; diantaranya cacat kosmetik

terutama bila lesinya terletak di daerah kepala dan leher, kehilangan fungsi, biaya pengobatan yang mahal, dan efek psikologi yang sangat merugikan penderita.²

Etiopatogenesis

Hingga saat ini, mekanisme pertumbuhan dan perkembangan KSB masih menjadi perdebatan. Secara teori, etiopatogenesis KSB berhubungan dengan faktor genetik dan lingkungan, terutama paparan sinar matahari UVB. Radiasi UV, terutama UVB dengan spektrum 290–320 nm diduga sebagai faktor risiko utama KSB. Pada panjang gelombang tersebut dapat ter-

jadi mutasi pada *tumor suppressor gene* (p53).³

Faktor genetik yang berperan pada KSB terdapat pada kromosom 1 dan satu varian dari setiap kromosom 5, 7, 9, dan 12, berhubungan dengan ketidakmampuan proteksi terhadap paparan sinar matahari. Mungkin juga berkaitan dengan faktor risiko tambahan terhadap paparan sinar matahari yang bersifat heterozigot. Pada kelainan genetik yang bersifat homozigot seperti pada sindrom nevooid KSB atau sindrom Gorlin, KSB berhubungan dengan *Sonic Hedgehog Pathway signaling* (SHH).⁴ Faktor lingkungan lain yang diketahui dapat memicu terjadinya KSB adalah paparan hidrokarbon, arsenik, coal, tar dan obat topikal methoxipsoralen.⁵ Rangsangan onkogen, kondisi immunosupresif, luka kronis, dan trauma akut juga terbukti sebagai faktor pencetus timbulnya tumor kulit, memicu pertumbuhan keratinosit menjadi lesi KSB.⁶

Diagnosis dan Stadium

KSB umumnya mudah didiagnosis secara klinis. Ruam KSB terdiri dari satu atau beberapa nodul kecil seperti lilin (*waxy*), *semi-translucent* berbentuk bundar dengan bagian tengah lesi cekung (*central depression*) dan dapat mengalami ulserasi dan pendarahan, sedangkan pada bagian tepi meninggi seperti mutiara. Pada kulit sering dijumpai tanda-tanda kerusakan seperti telangiectasis dan atrofi. Lesi tumor ini tidak menimbulkan rasa sakit. Adanya ulkus menandakan suatu proses kronis yang berlangsung berbulan-bulan sampai bertahun-tahun dan ulkus ini secara perahalan bertambah besar.⁷

KSB timbul pada area badan yang terpapar sinar matahari dan paling sering pada daerah kepala dan leher (80% kasus), dilanjutkan dengan badan (15% kasus) dan lengan serta tungkai. KSB juga dilaporkan terjadi pada area yang tidak biasa, termasuk aksila, payudara, area perianal, genitalia, telapak tangan dan telapak kaki.^{1,8}

Pemeriksaan sitologi dilakukan untuk membedakan KSB dengan karsinoma sel skuamosa (KSS). Kriteria diagnosa KSB secara sitologi antara lain adanya kohesi interselular yang tinggi pada fragmen jaringan, kelompok sel kecil yang seragam dan padat dengan sitoplasma basofilik, nukleus berbentuk oval atau fusiformis, terkadang bulat dengan struktur kromatin yang samar, dan biasanya tidak terdapat nukleoli. Pada beberapa lesi terdapat bahan amorfik berwarna merah muda.⁹

Diagnosa pasti keganasan ditentukan dengan pemeriksaan histopatologi (biopsi kulit). Pada umumnya, lesi dini KSB dapat dideteksi dengan pewarnaan Hematoksin Eosin (HE), namun beberapa lesi KSB yang sangat dini sulit dideteksi dengan pewarnaan HE, sehingga dapat dilakukan pewarnaan imunohistokimia (IHK).¹ Pada pemeriksaan imunohistokimia terlihat inti sel yang terwarnai p53.⁹ Jika inti sel yang terwarnai melebihi 10%, maka dinyatakan positif. Dengan pewarnaan imunohistokimia, KSB kurang menunjukkan pola keseragaman antibodi karena banyaknya varian jenis histopatologi. KSB menunjukkan reaktifitas terhadap polipeptida sitokeratin (CK) dan antibodi Ber-EP 4 serta tidak menunjukkan reaksi terhadap EMA; sebaliknya, KSS bereaksi positif terhadap EMA dan tidak bereaksi dengan Ber-EP4. Hal ini sangat bermanfaat dalam membedakan KSB dari KSS tipe basaloid.¹⁰

Metastasis pada KSB sangat jarang terjadi oleh karena itu pemeriksaan penunjang seperti foto thoraks dilakukan bila ada kecurigaan metastasis ke paru. Begitu pula dengan pemeriksaan *Computed Tomography* (CT) diperlukan jika ada kecurigaan metastasis ke tulang atau jaringan lainnya. Sedangkan untuk pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dilakukan jika terdapat kecurigaan invasi perineural.²

Klasifikasi Stadium pada KSB yang paling sering digunakan adalah sistem TNM dari *American Joint Commission Cancer* (AJCC) edisi ke-7 (lihat Tabel 1)

Radioterapi pada KSB

Tujuan utama pengobatan KSB adalah pengangkatan tumor secara maksimal dengan tetap mempertahankan fungsi dan kosmetik. Tatalaksana KSB secara garis besar terbagi atas pembedahan dan non pembedahan. Pembedahan terdiri dari eksisi luas (*wide local excision*), *Mohs surgery* dan *surgical excision, curettage* dan *cautery* (C&C). Sedangkan tatalaksana non pembedahan terdiri dari topical 5FU, imiquimod, *photodynamic therapy*, *cryotherapy* dan radioterapi.^{1,2}

Radioterapi efektif untuk pengobatan KSB, baik kasus rekuren, sebagai terapi adjuvan (misalnya karena batas sayatan positif, *gross residu*) maupun kasus dengan risiko tinggi, dan mungkin merupakan terapi pilihan untuk pasien yang menolak tindakan operasi. Hasil kosmetik jangka panjang tidak lagi menjadi kendala dengan menggunakan teknik modern.¹²

Tabel 2. Klasifikasi stadium KSB menurut AJCC edisi ke 7 tahun 2010

Primary tumor (T)	
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension with < 2 high-risk features
T2	Tumor > 2 cm in greatest dimension or tumor any size with ≥ 2 high-risk features
T3	Tumor with invasion of maxilla, mandible, orbit, or temporal bone
T4	Tumor with invasion of skeleton(axial and appendicular) or perineural invasion of skull base
Depth/invasion	≥ 2 mm thickness Clark level $\geq IV$ Perineural invasion
Anatomic location	Primary site ear Primary site non-hair-bearing lip
Differentiation	Poorly differentiated or undifferentiated
Regional Lymph Nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastases in a single ipsilateral lymph node, ≤ 3 cm in greatest dimension
N2	Metastases in a single ipsilateral lymph node, > 3 cm but ≤ 6 cm in greatest dimension; or in multiple ipsilateral lymph node, none > 6 cm in greatest dimension; or in bilateral or contralateral lymph nodes, none > 6 cm in greatest dimension
N2a	Metastases in a single ipsilateral lymph node, > 3 cm but ≤ 6 cm in greatest dimension
N2b	Metastases in a multiple ipsilateral lymph nodes, none > 6 cm in greatest dimension
N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes, none > 6 cm in greatest dimension
N3	Metastases in a lymph node, > 6 cm in greatest dimension
Distant Metastases (M)	
M0	No distant metastases
M1	Distant metastases

Sumber: rujukan no. 11

Indikasi tatalaksana radiasi meliputi:¹³

1. Lesi superfisial dengan ukuran besar,
2. Usia > 75 tahun,
3. Menolak operasi atau kontraindikasi dengan tindakan operasi,
4. post operasi dengan *gross residu*, batas sayatan positif, *close margin* (≤ 5 mm) invasi perineural, invasi tulang rawan, rekuren dan metastasis kelenjar getah bening, serta
5. UICC/AJCC stadium T3-T4

Kontraindikasi tatalaksana radiasi meliputi :¹³

1. Riwayat radiasi di tempat yang sama

2. Lesi pada daerah insufisiensi vaskular
3. Bagian tengah dari kelopak mata atas
4. Kulit pada daerah tulang belakang

Sesuai kriteria *American Accord of Radiology*, fraksinasi konvensional radioterapi definitif pada KSB mencakup 70 Gy dalam 35 fraksi dan 60 Gy dalam 30 fraksi. Sedangkan untuk hipofraksinasi mencakup 55 Gy dalam 20 fraksi atau 50 Gy dalam 15 fraksi atau 40 Gy dalam 5 fraksi (2-3 fraksi dalam seminggu) atau 20 Gy dalam 2 fraksi dalam seminggu dan dapat dipertimbangkan pada pasien usia muda atau pasien dengan karnofski buruk.¹⁴

Menurut studi yang dilakukan oleh Bindu dkk., dosis dan fraksinasi radioterapi definitif antara 45-80 Gy akan memberikan hasil kosmetik yang memuaskan, dengan efek samping hipopigmentasi (91,8%), telangiectasis (82,2%) dan perubahan kosmetik yang paling umum 4 tahun setelah radioterapi. Batas margin berkisar 1-2 cm disesuaikan dengan tipe lesi, untuk margin yang lebih besar diberikan pada lesi infiltratif. Adapun teknik radiasi yang digunakan adalah 3 dimensi (3DCRT) untuk memastikan cakupan radiasi pada *target volume* dan organ kritis sekitar.¹⁴

Dosis radiasi post operasi secara umum untuk kepala dan leher meliputi 60 Gy dalam 30 fraksi dan 50 Gy dalam 20 fraksi pada margin negatif atau tidak terdapat *extra capsule extension* (ECE), dan 66 Gy dalam 33 fraksi dan 55 Gy dalam 20 fraksi dengan margin positif atau dengan ECE. Untuk keterlibatan kelenjar getah bening aksila atau inguinal tanpa ECE dosis 45-50 Gy dalam 25 fraksi digunakan, sedangkan dosis 60-66 Gy dalam 30-33 fraksi digunakan pada kasus dengan ECE.¹⁵

Pada umumnya, parotid dan kelenjar getah bening (KGB) level IB - V berisiko sebagai lokasi KSB. Bila terdapat keterlibatan KGB, maka pertimbangan untuk memasukkan KGB sangat bergantung pada lokasi lesi tersebut. Pada stadium T3 dan T4, aliran limfatik wajah harus dipertimbangkan keterlibatannya, seperti: dahi, kulit kepala, pipi dan hidung, serta beberapa tempat lainnya yang berisiko tinggi. Volume target radiasi untuk kasus KSB yang melibatkan invasi perineural harus mencakup saraf yang terlibat, bagian saraf proksimal di dasar tengkorak, kulit distal yang diinervasi oleh saraf, cabang utama dan kompartemen tempat saraf berada.¹³

Berikut panduan delineasi volume target untuk tatalaksana radiasi pada KSB:¹⁶

- 1) *Gross tumor volume* (GTV) merupakan tumor gross dan perluasannya yang masih dapat terdeteksi baik secara klinis maupun imaging.
- 2) *Clinical target volume* (CTV) yang merupakan volume jaringan yang mengandung GTV yang terlihat dan/atau penyakit keganasan subklinik dengan probabilitas kejadian tertentu yang dianggap relevan untuk terapi. Jarak ekstensi tumor mikroskopis di luar gross tumor bervariasi dari 1 mm sampai 15 mm, rata-rata 5,3 mm. Tingkatan tumor mikroskopis berkorelasi positif dengan ukuran lesi dan histologi tumor. Khan merekomendasikan batas CTV 10 mm untuk KSB dengan diameter kurang

dari 2 cm dan 13 mm untuk KSB dengan diameter lebih besar dari 2 cm.

- 3) Volume dan dosis mungkin perlu dimodifikasi karena struktur di dekatnya.
- 4) Untuk perluasan dari volume target sampai perencanaan tergantung pada lokasi dan organ kritis sekitar (OAR).

Efek samping radiasi bergantung pada dosis, volume, lokasi dan riwayat prosedur pengobatan sebelumnya.

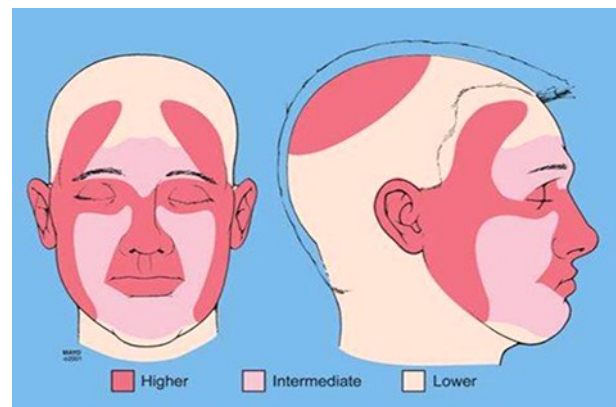
Efek samping lanjut yang timbul setelah pembedahan kemudian dilanjutkan dengan radiasi lebih berat dibandingkan dengan terapi radiasi saja.¹⁷

Faktor risiko rekurensi KSB dibagi berdasarkan berdasarkan beberapa faktor seperti terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Faktor Risiko Rekurensi Karsinoma Sel Basal¹⁸

Faktor	Risiko Rendah	Risiko Tinggi
Lokasi	area L<20 mm area M<10 mm	area L≥20 mm area M≥10 mm area H
Batas	tegas	Samar
Primer vs. Rekuren	(-)	(+)
Daerah radiasi sebelumnya	(-)	(+)
<u>Patologi</u>		
Subtipe	nodular, superfisial	pola pertumbuhan agresif
Keterlibatan perineural	(-)	(+)

Sumber: rujukan no. 18



Gambar 1. Area *high risk* (H), *intermediate* (M) dan *low risk* (L) pada KSB.

Sumber: rujukan no. 19

Banyak studi yang telah dilakukan untuk menilai efektifitas, kesembuhan, kekambuhan dan segi kosmetik dari sisi radioterapi. Salah satunya adalah

studi retrospektif yang dilakukan oleh Cognetta dkk. Studi tersebut menunjukkan manfaat radiasi pada 1.700 kasus KSB dari tahun 2000 sampai 2010 mendapatkan radiasi dengan dosis per fraksi 700cGy dalam 5 fraksi sebanyak tiga kali per minggu agar mencapai total dosis 3.500cGy (35 Gy). Pada lesi yang letaknya di bibir, diberikan dosis per fraksi 500 cGy (5 Gy) dalam 7 fraksi dengan perluasan untuk CTV diberikan 5 sampai 10 mm. Angka rekurensi 2 sampai dengan 5 tahun setelah radiasi berdasarkan pada ukuran lesi dan jenis kelamin yaitu 1,9% sampai 5%. Lesi dengan diameter <2 cm cenderung tidak mengalami rekurensi, namun pria memiliki tingkat rekurensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita.²⁰

Studi retrospektif yang dilakukan Piccino dkk., pada 229 pasien yang mengalami rekurensi kemudian mendapatkan terapi radiasi dengan total dosis radiasi berkisar antara 45-70 Gy melaporkan angka kesintasan 5 tahun sebesar 83,62%. Hasil kosmetik dievaluasi sebagai "baik" atau "dapat diterima" pada 92,62% kasus dan lesi KSB yang diobati mengalami remisi lengkap.²⁰

Mengingat bahwa rekurensi KSB meningkat pada pasien dengan risiko tinggi, sebagai klinisi mungkin lebih baik jika kita melakukan follow-up rutin. Selain itu, edukasi, penghindaran terhadap sinar matahari dan deteksi tumor dini dapat mencegah keganasan lebih lanjut dan memfasilitasi diagnosis KSB yang pada umumnya lebih mudah diobati dan memiliki morbiditas yang lebih sedikit.

Daftar Pustaka

- Carucci JA, Leff el DJ. Basal cell carcinoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, GLicherst BA, Paller AS, Leffell LJ, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York. Mc Graw-Hill; 2008.
- Cipto H, Pratomo U.S et al. Deteksi dan penatalaksanaan kanker kulit dini, FKUI Jakarta; 2001.
- Ansarin H, Daliri M, Arabhsari RS. Expression of p53 in aggressive and non aggressive histologic variant of basal cell carcinoma. *European Journal of Dermatology*. 2006; 16(5): 543-7.
- Tang JY, Xiao TZ, Oda Y, Chang KS, Shpall E, Wu A, et al. Vitamin D3 inhibits hedgehog signaling and proliferation in murine basal cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4(5): 744-51.
- Rass K, Reinchrath J. UV damage and DNA repair in malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. In: Reinchrath J, editor. *Sunlight, vitamin D and skin cancer*. Verlag New York. Springer; 2008.
- Cohen P, Schulze K, Nelson B. Basal cell carcinoma with mixed histology: a possible pathogenesis for recurrent skin cancer. *Dermatol Surg*. 2006; 32(4): 542-51.
- Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern pathology*. 2006; 19: 127-47.
- Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2262-9.
- Naraghi Z, Ghaninejad H, Akhyani. Akbari D. Cytological diagnosis of cutaneous basal cell carcinoma. *Acta Medica Iranica*. 2005; 43: 50-4.
- Ghaderi R, Haghghi F. Immunohistochemistry assessment of p53 protein in basal cell carcinoma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2005; 4: 167-71.
- American Joint Committee on Cancer. Cutaneous squamous cell carcinoma and other cutaneous carcinoma. In: *Cancer staging handbook*, 7th ed. Chicago: Springer Nature; 2010.
- Zadgrodnik B, Kempf W, Seifert B, Müller B, Burg G, Urosevic M, Dummer R. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2. *Cancer*. 2003; 98: 2708-14.
- N.R.Telfer, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *BJ of Dermatology*. 1999; 141: 415-23.
- Bindu V, Manyam, MD; Nikhil Joshi, MD; Shlomo A. Koyfman, MD. A review of the role of external-beam radiation therapy in non melanomatous skin cancer. *Applied Radiation Oncology*. 2017 June; 6(2):6-10
- Koyfman SA, Cooper JS, Beitler JJ, Busse PM, Jones CU, McDonald MW, Quon H, Ridge JA, Saba NF, Salama JK, Siddiqui F, Smith RV, Worden F, Yao M, Yom SS. Appropriateness criteria aggressive non melanomatous skin cancer of the head and neck. *Head neck*. 2016; 38(2): 175-82.
- Khan. *Radiother Oncol*. 2012; DOI:10.1016/j.radonc.2012.06.013.
- Veness MJ, Richards S et al. Radiotherapy. Chapter 139. In: Bologna JL, eds. *Dermatology*, 3rd ed. London: Elsevier; 2012.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practical Guidelines in Oncology Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2017
- Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbaulet A, Duvillard P, Benhamou E, Guillame JC, Chalon R, Petit JY, Sancho-Garnier H, Prade M, Bouzy J, Chassagne D. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? results of a randomized study. *British Journal of Cancer*. 1997; 76(1):100-06.
- Caccialanza MI, Piccinno R, Grammatica A. Radiotherapy of recurrent basal and squamous cell skin carcinomas: a study of 249 re-treated carcinomas in 229 patients. *Eur J Dermatol*. 2001 Jan; 11(1):25-8.