



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Peran Radioterapi pada Melanoma Kulit

Fathiya Juwita Hanum, Nana Supriana

Unit Pelayanan Onkologi Radiasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Informasi Artikel:

Diterima: November 2019

Disetujui: Januari 2019

Alamat Korespondensi:

dr. Fathiya Juwita Hanum

E-mail:

fathiyajuwitanum46@gmail.com

Abstrak/Abstract

Melanoma maligna merupakan keganasan sel penghasil pigmen (melanosit) yang terutama terdapat pada kulit, namun dapat juga ditemukan pada mata, telinga, mulut, saluran cerna, mukosa genital dan leptomeningen. Melanoma adalah kanker kulit yang bersifat sangat agresif dengan peningkatan insiden pada beberapa dekade terakhir.

Pembedahan merupakan modalitas utama dan paling efektif pada kasus melanoma. Namun, pada kondisi dimana pembedahan tidak dapat dilakukan secara radikal atau terdapat faktor prognostik yang buruk dari hasil histopatologi pasca operasi, maka diperlukan terapi adjuvan sebagai tambahan. Dalam kaitannya dengan hal tersebut, radioterapi memiliki peran yang efektif. Lebih lanjut, indikasi radiasi, dosis dan fraksinasi serta target volume akan dipaparkan pada tinjauan ini.

Kata kunci: melanoma maligna, melanoma kulit, radioterapi

Malignant melanoma is malignant pigment-producing cells (melanocytes) that are mainly found on the skin but can also be found in the eyes, ears, mouth, gastrointestinal tract, genital mucosa, and leptomeninges. Melanoma is a very aggressive skin cancer with an increasing incidence in the last few decades.

Surgery is the main and most effective modality in melanoma cases. However, in conditions where surgery cannot be performed radically or there is a poor prognostic factor from the results of postoperative histopathology, adjuvant therapy is needed in addition. In relation to this, radiotherapy has an effective role. Furthermore, indications of radiation, dose and fractionation, and target volume will be presented in this review.

Kata kunci: Malignant melanoma, skin melanoma, radiotherapy

Hak Cipta ©2019 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

PENDAHULUAN

Melanoma merupakan keganasan agresif yang berasal dari sel penghasil pigmen (melanosit). 95% kasus ditemukan pada kulit, namun dapat juga ditemukan pada berbagai organ seperti mata, telinga, mulut, saluran cerna, mukosa genital dan leptomeningen. Risiko metastasis melanoma lebih besar dibandingkan kanker kulit lain seperti karsinoma sel basal dan karsinoma sel skuamosa. Meskipun kejadian melanoma lebih jarang dibandingkan kedua kanker kulit tersebut, namun melanoma lebih sering menyebabkan kematian,

yaitu sekitar 75% dari semua kasus kanker kulit.^{1,2,3} Pembedahan merupakan modalitas utama dan paling efektif pada kasus melanoma. Namun pada kondisi dimana pembedahan tidak dapat dilakukan atau terdapat faktor komorbid serta prognostik yang buruk dari hasil histopatologi post operasi, maka diperlukan terapi adjuvan post operasi lain yang juga efektif. Saat ini radioterapi menjadi salah satu pilihan terapi yang dinilai cukup efektif dan aman baik untuk tujuan kuratif maupun paliatif pada kasus melanoma.⁴

EPIDEMIOLOGI

Melanoma merupakan kanker kelima terbanyak pada pria dan kanker keenam terbanyak pada wanita. Insiden melanoma meningkat cepat diseluruh dunia, bahkan pada negara yang dahulunya memiliki insiden melanoma rendah. Risikonya meningkat seiring dengan pertambahan usia. Orang kulit putih diperkirakan memiliki risiko melanoma 10 kali lipat lebih besar dibanding orang kulit hitam, orang Asia dan Hispanic. Tempat predileksi melanoma umumnya pada daerah dada dan punggung pada pria dan tungkai bawah pada wanita.^{2,3}

FAKTOR RISIKO

Paparan cahaya matahari dan radiasi ultraviolet

Sinar Ultraviolet (UV) bisa berasal dari matahari atau *tanning beds*. Sinar UV dapat merusak DNA sel-sel kulit, merusak gen yang mengontrol pertumbuhan dan pembelahan sel hingga mengakibatkan terbentuknya sel-sel ganas.³

Riwayat keluarga dengan melanoma

Sekitar 5-10% pasien melanoma memiliki riwayat keluarga dengan melanoma. Riwayat melanoma pada keluarga tingkat pertama meningkatkan risiko melanoma sebanyak 2 kali lipat. Faktor genetik pada melanoma dikaitkan dengan mutasi gen CDKN2A (p16).^{2,3,7}

Melanoma dengan predisposisi genetik biasanya terjadi pada usia yang lebih muda (< 40 tahun), terdapat lesi primer multipel atau terdapat riwayat lesi prekursor seperti nevus displastik. Melanoma dengan predisposisi genetik cenderung bersifat superfisial dan memiliki prognosis yang lebih baik.²

Riwayat melanoma kulit sebelumnya

Riwayat melanoma kulit sebelumnya meningkatkan risiko melanoma kulit primer kedua sebesar 2.3% (10 kali lipat dibanding populasi normal). Risiko kumulatif terjadinya melanoma primer kedua pada survivor melanoma kulit adalah 0.99% pada 1 tahun, 2.06% pada 5 tahun, 3.17% pada 10 tahun dan 5.34% pada 20 tahun. Peningkatan risiko pada survivor melanoma ini diduga berkaitan dengan kerentanan genetik, gaya hidup dan kepatuhan melakukan kontrol rutin.^{8,9}

Nevi berukuran besar atau multipel

Nevi berukuran besar (> 2% area permukaan tubuh atau diameter > 20 cm) meningkatkan risiko melanoma 2,5 kali. Selain itu, nevi multiple juga meningkatkan risiko melanoma. Pada individu yang memiliki 16-40 nevus, risiko relative / *Relative Risk* menderita melanoma sebesar 1.47 dibanding individu dengan nevus < 15. Sedang individu dengan nevus 101-120, memiliki risiko relative menderita melanoma sebesar 6.89.^{10,11}

Kondisi immunosupresi

Semua terapi immunosupresi seperti pada pasien paska transplantasi organ berpotensi merusak *skin immune*

system network sel dan sitokin, yang menyebabkan meningkatnya insiden kanker kulit termasuk melanoma.^{2,12}

Warna kulit

Individu dengan kulit putih memiliki risiko mengalami melanoma kulit 10 kali lipat lebih besar dibandingkan kulit hitam, ras Asia dan Hispanic. Hal ini mungkin terkait dengan sensitivitas yang lebih tinggi pada kulit putih terhadap paparan sinar matahari. Khusus untuk subtype Acral Lentiginous Melanoma (ALM), jarang ditemukan pada orang kulit putih (sekitar 2-8%) namun lebih sering ditemukan pada orang kulit hitam (60-72%) dan orang Asia (29-46%).^{2,3}

TANDA DAN GEJALA KLINIS

Keluhan utama melanoma kulit adalah terjadinya perubahan pigmentasi kulit yang dapat disertai perdarahan, pengerasan kulit dan gatal. Tanda lain yang penting adalah lesi melanoma tampak berbeda dibandingkan lesi kulit lain, disebut dengan "The Ugly Duckling Sign".

Karakteristik klasik melanoma menggunakan kriteria ABCDE untuk mendeteksi secara visual lesi pada kulit yang dicurigai sebagai melanoma. Kriteria ini memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas sebesar 98.4% dalam mendeteksi melanoma

maligna. Kriteria ini meliputi:^{3,12}

A - symmetry (lesi asimetris)

B - border irregularities (tepi ireguler)

C - Color variation (variasi warna : bercorak, kecoklatan, hitam, abu-abu dan putih)

D - diameter > 6 mm

E -evolving size, shape, surface (perubahan ukuran, bentuk, permukaan : bertambah besar, berdarah, mengeras, berubah warna, gatal)

Perlu dilakukan pemeriksaan kulit seluruh tubuh untuk kemungkinan adanya lesi ditempat lain. Setelah dilakukan pemeriksaan fisik lesi, dilanjutkan dengan pemeriksaan Kelenjar

Getah Bening (KGB) regional leher, aksila dan inguinal disekitar lesi.^{3,14}

KLASIFIKASI TNM

Penentuan stadium melanoma kulit berdasarkan sistem TNM *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* edisi ke-8 tahun 2017.¹⁵

TATALAKSANA RADIASI

Melanoma sudah sejak lama dianggap bersifat radiore-sisten, hal ini didasari oleh *cell survival models* yang memperlihatkan *cell lines* melanoma memiliki kemampuan yang tinggi untuk memperbaiki kerusakan subletal akibat radiasi. Untuk mengatasi hal ini di-

rekomendasikan penggunaan regimen hipofraksinasi, namun toleransi radiasi pada jaringan normal harus benar-benar diperhatikan untuk mencegah terjadinya kerusakan ireversibel akibat radiasi.¹⁶⁻¹⁸

Indikasi radiasi pada lesi primer

Melanoma dengan batas sayatan suboptimal

Pada sebagian besar kasus melanoma post operasi dengan batas sayatan suboptimal, dilakukan re-eksisi dengan margin yang lebih lebar. Namun pada beberapa lokasi khususnya di daerah kepala leher, batas sayatan yang lebar mungkin sulit dicapai tanpa disertai defisit kosmetik yang besar. Radioterapi dapat dipertimbangkan pada kasus ini. Didapatkan *local control rate* sebesar 88% post kombinasi operasi dan radioterapi dengan regimen hipofraksinasi (30 Gy dalam 5 fraksi).¹⁶

Lentigo maligna melanoma

Lentigo Maligna Melanoma sering terdapat pada daerah kepala leher, terutama pada orang tua. Sifatnya lebih ekstensif dengan gambaran yang lebih buruk. Hal ini menyebabkan batas sayatan yang optimal sulit dicapai karena lokasi tumor atau adanya komorbiditas pada pasien. Radioterapi sangat efektif dengan *recurrence rate* sebesar 7% dan merupakan pilihan yang baik untuk pasien berusia lanjut.^{14,16,19}

Studi prospektif oleh Tsang, dkk. Terhadap 36 pasien dengan lentigo maligna yang menjalani radioterapi definitif di Princess Margaret Hospital Toronto menunjukkan *5-year local control rate* sebesar 86%. Studi lain oleh Farshad, dkk dari *University of Zurich* melaporkan 150 pasien yang terdiri dari 93 pasien lentigo maligna, 54 pasien lentigo maligna melanoma dan 3 pasien dengan keduanya. Semuanya mendapatkan radioterapi definitif, 101 pasien diikuti setidaknya selama 2 tahun (rata-rata 8 tahun) dan didapatkan *local control rate* sebesar 93%.²⁰

Lesi satelit

Adanya lesi satelit atau metastasis *in-transit* yang berdekatan merupakan indikasi potensial pemberian radioterapi adjuvan, hal ini terjadi karena adanya penyebaran tak terlihat yang lebih ekstensif dengan *skip lesions* atau menyebabkan batas sayatan optimal sulit dicapai.^{16,21}

Lesi ulserasi yang tebal

Lesi T4b (> 4 mm dan ulseratif) memiliki *local relapse rate* post operasi sebesar 10% – 15%. Pada kasus ini direkomendasikan margin operasi > 3 cm.¹⁶

Radiasi KGB regional pasca diseksi dengan gambaran patologi risiko tinggi

Faktor risiko kekambuhan regional post diseksi KGB meliputi adanya residu post diseksi atau batas sayatan positif, ekstensi ekstra kapsular, keterlibatan KGB multiple, ukuran KGB > 3 cm serta kasus rekuren pada nodal basin yang sebelumnya telah didiseksi. Menurut studi *Australasian Trans-Tasman Radiation Oncology Group* (TROG), kriteria jumlah KGB yang berisiko tinggi meliputi ≥ 1 KGB ukuran berapapun untuk parotid, ≥ 2 KGB untuk cervical dan/atau ukuran ≥ 3 cm, ≥ 2 KGB untuk aksila dan/atau ukuran ≥ 4 cm serta ≥ 3 KGB untuk inguino-femoral dan/atau ukuran ≥ 4 cm. Radioterapi adjuvan pada kasus ini dapat mengurangi kekambuhan regional hingga < 15%.^{16,18,21,22}

Radiasi profilaksis pada KGB

Berkembangnya *Sentinel Lymph Node Biopsy* (SLNB) dalam menentukan staging patologis KGB melanoma telah mengurangi peran terapi profilaksis pada KGB. Namun pada kondisi ketiadaan fasilitas SLNB atau diputuskan menghindari diseksi KGB post SLNB positif, radioterapi elektif berperan penting. Sebelum era SLNB rutin, radioterapi elektif merupakan pendekatan yang lebih disukai untuk mengobati melanoma primer pada daerah kepala dan leher dengan ketebalan lebih dari 1.5 mm atau Clark level IV - V karena terapi ini efektif menekan rekurensi regional dan terkait dengan angka morbiditas yang lebih rendah daripada diseksi KGB elektif.^{16,17,20}

DOSIS DAN FRAKSINASI

Fraksinasi dosis pada melanoma bervariasi dari fraksi konvensional (2 Gy per fraksi setiap hari) hingga hipofraksinasi (6–7.5 Gy per fraksi 2 kali seminggu). Dosis per fraksi yang besar terkait dengan tampilan kosmetik yang lebih inferior. Total dosis bervariasi dari 60 Gy dengan fraksinasi konvensional hingga 30–48 Gy pada hipofraksinasi, tergantung dosis per fraksi yang diberikan.^{16,18,19}

Salah satu studi yang cukup besar terkait radioterapi adjuvan pada melanoma dilakukan oleh peneliti dari M.D.Anderson Cancer Center. Studi ini menggunakan regimen hipofraksinasi yaitu 30 Gy dalam 5 fraksi selama lebih dari 2.5 minggu dengan reduksi dosis pada medula spinalis dan/atau sistem syaraf pusat pada 24 Gy. Radiasi diberikan 2 kali seminggu dengan jarak 2–3 hari.^{16,20}

Hipofraksinasi yang lebih panjang seperti yang digunakan pada protokol TROG yaitu 48 Gy dalam 20 fraksi diberikan setiap hari selama 4 minggu juga dapat digunakan. Dosis pada jaringan otak dan medula

spinalis dibatasi hingga 40 Gy; laring dan plexus brachialis < 45 Gy; dan kolumna femur < 35 Gy.¹⁶

Total dosis radiasi > 30 Gy berhubungan dengan perbaikan gejala dan kesintasan yang lebih lama pada pasien melanoma dengan metastasis dibandingkan dosis yang lebih rendah.

Studi yang dilakukan oleh Olivier, dkk. bertujuan untuk membandingkan total dosis > 30 Gy dengan ≤ 30 Gy, didapatkan median survival 8 bulan vs. 2 bulan ($p < 0.0001$) dan *median freedom from disease progression* adalah 7 bulan vs. 4 bulan ($p = 0.01$).²³

TARGET VOLUME

Untuk lesi primer, *Gross Tumour Volume* (GTV) memasukkan seluruh lesi makroskopik yang teridentifikasi, *Clinical Target Volume* (CTV) meliputi surgical bed dengan margin 3 cm dan *Planning Target Volume* (PTV) meliputi CTV ditambah margin 0.5 cm.¹⁶

Target volume KGB tergantung pada lokasi lesi primer. Terdapat tiga lokasi KGB utama yang diradiasi post diseksi KGB regional.^{16,24}

Kepala leher : memasukkan seluruh skar, parotid bed ipsilateral, KGB pre dan post aurikular untuk lesi primer di wajah bagian atas dan kulit kepala serta KGB level I ipsilateral hingga KGB level V, termasuk fosa supraklavikula ipsilateral.

Aksila : memasukkan seluruh skar dan KGB aksila level I - III ipsilateral. Untuk lesi bulky di aksila bagian atas, menyertakan fosa supraklavikula dan KGB servikal bawah.

Inguino-femoral : memasukkan seluruh skar dan daerah dengan KGB positif post biopsi. Pada kasus limfadenopati inguinal positif, memasukkan KGB iliaka eksternal meskipun dapat meningkatkan toksisitas.

KESIMPULAN

Melanoma merupakan keganasan yang berasal dari sel penghasil pigmen (melanosit) dimana 95% kasus ditemukan pada kulit, sedang sisanya ditemukan pada organ lain. Keluhan utama melanoma kulit adalah terjadinya perubahan pigmentasi kulit yang dapat disertai dengan perdarahan, pengerasan kulit dan rasa gatal. Modalitas pengobatan utama pada melanoma adalah pembedahan. Pada beberapa kondisi dimana dibutuhkan modalitas pengobatan lainnya, radioterapi merupakan pilihan yang dapat dipertimbangkan. Total dosis bervariasi dari 60 Gy dengan fraksinasi konvensional hingga 30–48 Gy pada hipofraksinasi, tergantung dosis per fraksi yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. McCourt C, Dolan O, Gormley G. Malignant Mela-

2. noma : A Pictorial Review. *Ulster Med J.* 2014;83(2):103-10
3. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):364-80
4. Tan ST, Dewi IP. Melanoma Maligna. *CDK.* 2015; 42(12):908-13
5. Strojjan P. Role of radiotherapy in melanoma management. *Radiol Oncol.* 2010;44(1):1-12
6. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer Statistic 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300
7. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *Online First bmj.com.* 2005;p1-4
8. Bataille V, de Vries E. Melanoma--Part 1: epidemiology, risk factors, and prevention. *BMJ.* 2008;337:1287-91
9. Goggins WB, Tsao H. A Population-Based Analysis of Risk Factors for a Second Primary Cutaneous Melanoma among Melanoma Survivors. *Cancer.* 2003;97(3):63943
10. Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, et al. Increased Risk of Second Primary Cancers After a Diagnosis of Melanoma. *Arch Dermatol.* 2010;146(3):265-72
11. Difronzo LA, Wanek LA, Elashoff R, et al. Increased Incidence of Second Primary Melanoma in Patients With a Previous Cutaneous Melanoma. *Annals of Surgical Oncology.* 1999;6(7):705-11
12. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of Melanoma Arising in Large Congenital Melanocytic Nevi : A Systematic Review. *American Society of Plastic Surgeon.* 2003;113(7):1968-74
13. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, et al. Spectrum of Cancer Risk among U.S. Solid Organ Transplant Recipients: The Transplant Cancer Match Study. *JAMA.* 2011;306(17):1891-1901
14. Akbarian F, Aarabi M, Vahidirad A, et al. Cutaneous Malignant Melanoma : Screening and Diagnosis. *Journal of Current Clinical Care.* 2013;3(3):28-44
15. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 2015;26 (Supplement 5):v126-v132
16. M.B. Amin et al. (eds.), *AJCC Cancer Staging Manual.* Eighth Edition. DOI 10.1007/978-3-319-40618-3_47
17. Back MF. Chapter 35 : Cutaneous Malignant Melanoma. In : Brady LW, Heilmann HP, Molls M, Nieder C. *Radiation Oncology An Evidence-Based Approach.* Berlin : Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008. p. 513-27
18. Guadagnolo BA, Ang KK, Ballo MT. Chapter 6 : The skin. In : Cox JD, Ang KK. *Radiation Oncology - Rationale, Technique, Result.* 9th Ed. Philadelphia : Mosby Elsevier. 2010. p 141-54

18. Peñagaricano JA, Ratanatharathorn V. Chapter 34 : Cutaneous Malignant Melanoma. In : Brady LW, Heilmann HP, Molls M, Nieder C. Decision Making in Radiation Oncology. Vol 2. Berlin : Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011. p 977-94
19. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. Chapter 7 : Skin. In : Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. Practical Radiotherapy Planning. 4th Ed. London : Hodder Arnold. 2009. p 80-1
20. Mendenhall WM, Mancuso AA, Kirwan JM, et al. Chapter 33 : Skin. In : Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's Principles and Practice of radiation oncology. 6th Ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. 2013. p 626-37
21. Coit DG, Thompson JA, Andtbacka R, et al. Melanoma. Version 3.2016. In National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)
22. Berk LB. Radiation Therapy as Primary and Adjuvant Treatment for Local and Regional Melanoma. Cancer Control. 2008 ; 15(3) : 233-8
23. Olivier KR, Schild SE, Morris CG. A Higher Radiotherapy Dose Is Associated With More Durable Palliation and Longer Survival in Patients With Metastatic Melanoma. Cancer. 2007;110(8):1791-5
24. Kaprealian T, Rembert J, Margolis LW, Yom SS. Chapter 1 : Skin Cancer. In : Hansen EK, Roach M. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 2nd Ed. London : Springer New York Heidelberg Dordrecht London. 2010. p 13-24