

MELANOMA

RADIOTERAPI MELANOMA MALIGNA pada Kulit.

KKU
KR
616.994 77
Taw
r

Oleh :

- * Erwin Tawan.
- ** H.R.Haryogya Sandi.

-
- * Dokter dalam pendidikan keahlian bidang Radiologi pada FK Unair/RSUD Dr.Soetomo Surabaya.
 - ** Moderator/Staf pada laboratorium/UPF Radiologi FK Unair/RSUD Dr.Soetomo Surabaya.

I. Pendahuluan.

Melanoma maligne adalah suatu keganasan yang terjadi pada kulit, umumnya berasal dari nevus yang jinak dimana trauma, iritasi kronis, rangsangan oleh sinar matahari kemungkinan penyebab terjadinya proses keganasan. (2).

Tetapi keganasan ini dapat juga terjadi pada bagian dalam dari tubuh.

Biasanya terjadi pada usia lanjut, akan tetapi pernah didapatkan pada bayi baru lahir.

Terapinya berupa pembedahan, radiasi, hemoterapi, ada juga yang memberikan terapi dengan BCG, bahkan ada yang memberikan terapi dengan anti estrogen tetapi hasilnya belum jelas. (2,3,7,10).

II. Anatomi.

Kulit merupakan bagian terluar dari tubuh yang terdiri dari epidermis, dan dermis atau corium.

Epidermis merupakan stratified squamous epithelium terdiri dari 4 type sel : basal, malphigi, granular (keratohyalin) dan sel keratin.

Dermis dibagi 2 lapisan :

- Superfisial : lapisan papiler yang kaya pembuluh darah dan limfe.
- Bagian dalam : lapisan retikuler dibentuk oleh jaringan kolagen yang agak kasar dan jaringan elastis.

Kelenjar lemak dan keringat maupun folikel rambut didapatkan pada corium.

Aliran limfatik :

Kulit kepala bagian lateral didepan dari telinga menuju kelenjar limfe preauricular.



Kulit kepala bagian muka menuju kelenjar limfe submaksilaris dan cervicalis.

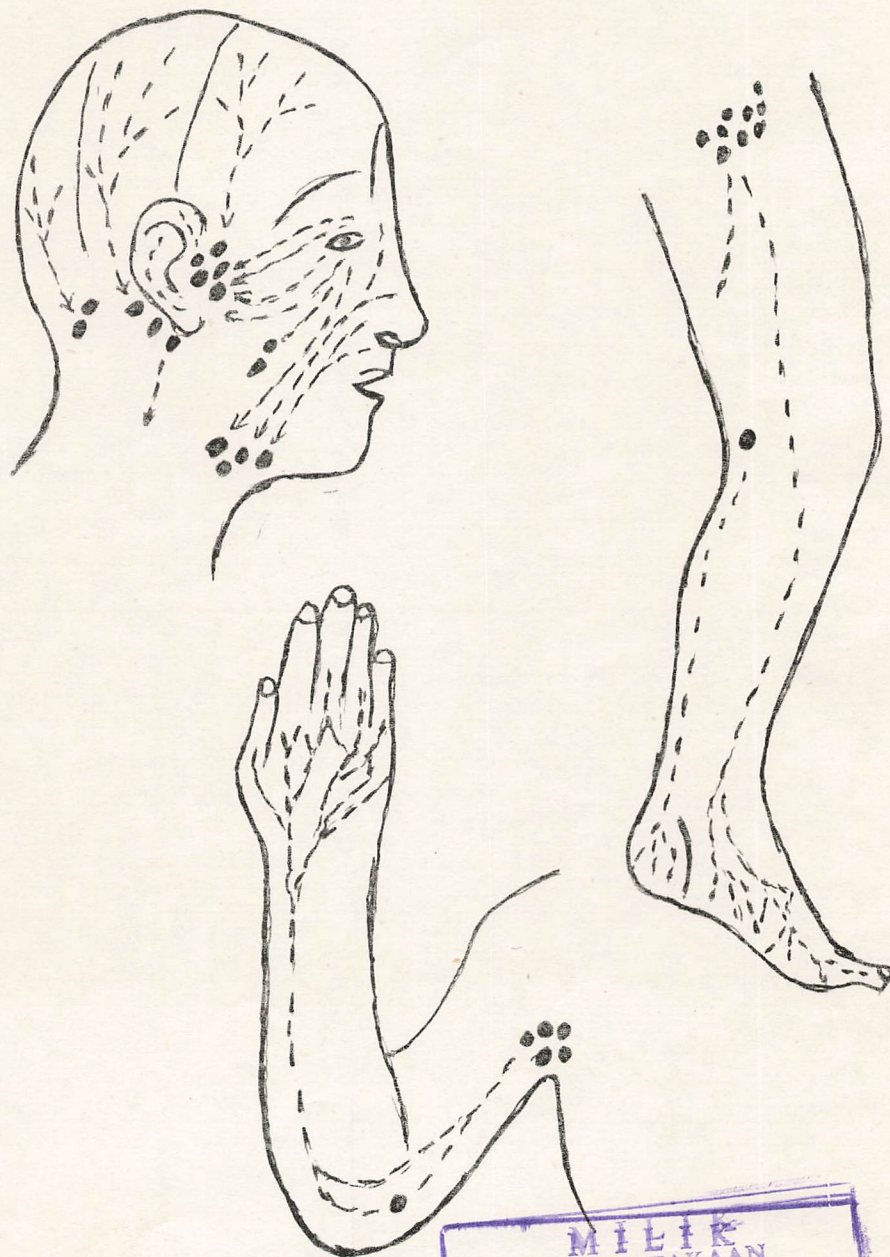
Kulit kepala bagian belakang telinga menuju kelenjar limfe cervicalis bagian atas.

Kulit dari tangan menuju kelenjar limfe epitrochlear dan axiler tetapi kebanyakan langsung ke axiler.

Kulit dada bagian depan dan belakang menuju kelenjar limfe axiler dan supraclavicular.

Kulit daerah lumbal dan dinding abdomen depan menuju kelenjar limfe inguinal.

Kulit tungkai menuju kelenjar limfe inguinal, sebagian kecil yang dari tumit menuju kelenjar limfe poplitea. (2).



MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA

III. Epidemiologi.

Tahun 1973 - 1977 SEER (Surveillance, Epidemiology and End Result) melaporkan melanoma maligna pada kulit didapatkan 1,8 % dari seluruh Carcinoma Di Amerika Serikat.

Angka kejadian menurut umur :

20 - 24 tahun didapatkan 2,8/100.000 penduduk.

50 - 59 tahun didapatkan 12/100.000 penduduk.

80 - 84 tahun didapatkan 18,8/100.000 penduduk. (2).

Jarang terjadi pada anak2 tetapi pernah dilaporkan terjadi pada waktu lahir. (8).

Angka kejadian tinggi pada orang kulit putih dari pada orang yang kulitnya lebih berpigmen.

Di Afrika, Australia, dan India melanoma sering terjadi didaerah plantar.

Pada orang kulit putih : pada wanita sering terjadi dibagian anggota gerak, sedang pada laki-laki sering terjadi dibagian badan.

Pada orang kulit putih yang tinggal dekat khatulistiwa lebih banyak dibandingkan dengan yang tinggal di utara.

Diduga faktor pendukungnya adalah sinar matahari, tetapi faktor lain kemungkinan lebih penting.

Biasanya sering tumbuh dari nevus yang jinak, dimana trauma/iritasi kronis kemungkinan memegang peranan terjadinya proses keganasan.

Type lentigo kebanyakan didapatkan pada daerah yang terbuka dari badan.

Jarang didapatkan pada pasien Xeroderma pigmentosa. Ada bukti bahwa hormon memegang peranan pada melanogenesis ; melanoma jarang pada anak muda dan menjadi aktif pada saat hamil.



IV. Patologi anatomi.

Gambaran patologi anatomi berupa : (2,9).

Gross :

Nevus yang jinak ada berbagai bentuk mulai datar sampai bertangkai (papillary).

Kadang-kadang berambut dan warnanya bervariasi dari menyerupai kulit normal sampai hitam.

Melanoma maligna tepinya tidak tegas, biasanya pigmentasi kearah dalam, terdapat ulserasi dan keras.

Hutchinson's melanotic freckle adalah lentigo maligna melanoma dan harus dibedakan dari lesi yang serupa baik klinis maupun histologisnya.

Suatu subungual melanoma berbatas jelas pada daerah kuku.

Batas penyebarannya sama seperti pada infeksi, oleh karena itu hutchinson menyebutnya sebagai "melanotic whitlow".

Mikros :

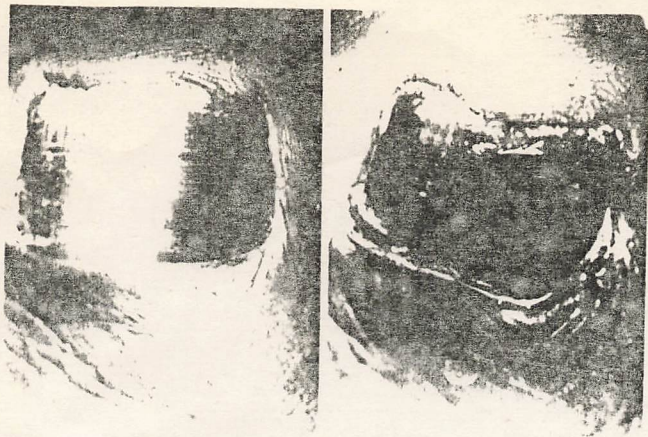
Nevus yang mengalami degenerasi maligna adalah nevus pada daerah pertemuan (Junctional nevus) dimana sel nevus didapatkan pada dermis dan epidermis.

Terdapat aktivitas berlebihan pada pertemuan dermo-epithelial. Kalau sel nevus seluruhnya terletak dalam dermis, lesi disebut nevus intradermal, ini jarang mengalami degenerasi maligna.

Nevus yang biru tersusun dari jaringan fibrous disertai gambaran seperti pita, sel berisi melanin dalam dermis.

Terdapat area corium yang tak ada pigmentasi diantara tumor dan epidermis, biasanya ukuran \pm 1 cm dan ditemukan didaerah sacrum, pantat, dorsum kaki, tumit, jari kaki, pergelangan tangan, tangan dan jari tangan.

Beberapa gambaran patologi:



FIGS. 2A AND 2B. (A, left) (Patient 15) A linear pigmented streak under the nail of the right great toe, the border of which was not sharp. (B, right) Four years later the pigmented streak covered most of the nail.



FIG. 3. Lentiginous pattern of atypical pleomorphic melanocytes predominantly in the basal layer (H & E, original magnification $\times 50$).



(B) Spindle cells of melanoma occasionally dominate histologic pattern. (H & E, original magnification $\times 100$).

Gambaran mikroskopis melanoma maligna dapat menyerupai basal cell carcinoma, fibrosarcoma, squamous cell carcinoma atau tumor yang berasal dari syaraf.

Bila tidak didapatkan pigment maka diagnosanya menjadi sukar. Bila terdapat melanin biasanya terletak didalam dan diluar sel.

Adanya perubahan malignancy ditandai oleh bertambahnya ukuran sel, nucleus lebih menonjol dibanding cytoplasma, nucleoli lebih menonjol dan adanya mitosis.

Histologi dari melanoma maligna diklasifikasi 4 kategori :

1. Invasive dengan komponen dari bintik-bintik melanotic.
2. Invasive dengan komponen epidermal superficial.
3. Invasive dengan komponen epidermal yang tak dapat diklasifikasi.
4. Invasive dengan komponen intraepidermal.

Klasifikasi yang lebih sederhana :

1. Melanoma yang menyebar superficial atau melanoma yang timbul sebagai premelanotic melanosis.
2. Melanoma yang timbul pada bintik-bintik melanotic atau lentigo maligna.
3. Noduler melanoma.

V. Klinis.

Melanoma maligna sering berasal dari nevus yang mengalami degenerasi maligna. Kadang-kadang ada riwayat trauma iritasi. (2):

Gejala adanya degenerasi maligna yaitu adanya pertumbuhan yang cepat, gatal, adanya perubahan warna (biasanya war-gelap, tapi mungkin warna terang), ulserasi dan perdarahan. Biasanya nevus yang rata, lunak, berwarna coklat kehitaman dan tak berambut.

Melanoma maligna mungkin juga tumbuh dari kulit yang normal dan dapat timbul dibawah kuku.

Melanoma dibawah kuku dapat berupa garis yang berpigment dengan tepi yang kabur, kemudian dapat terjadi ulserasi atau nyeri. (9).

Melanoma maligna umumnya terdapat pada extremitas bawah, muka dan leher.

Suatu tumor yang persisten pada kulit telapak kaki dengan pigmentasi /tanpa pigmentasi harus dianggap melanoma maligna sampai terbukti lain.

Untuk follow up dilakukan pemeriksaan LDH dimana bila meningkat menunjukkan adanya metastase. (4).

Penyebaran tumor ini umumnya ke kelenjar limfe regional, sedang metastase jauh ke otak, paru, hati, lien, tulang dan organ lain. Pernah dilaporkan metastase ke jantung dan metastase transplacental dari ibu ke janin.

Diagnose ditegakkan berdasarkan riwayat klinis dan histopatologis.

VI. Diferential diagnose.

Harus dibedakan dengan lesi-lesi yang disertai pigmentasi pada kulit (pigmentasi dapat berasal dari melanin / hemosiderin). (2).

1. Hemangioma dengan ulserasi yang mengalami infeksi.
2. Seborrheic keratosis terutama yang mengalami infeksi dan diliputi pigmen melanin.

Sedangkan menurut gambaran histopatologinya perlu dibedakan dengan :

1. Pigmental basal cell carcinoma.
2. Sclerosing hemangioma.
3. Dermatofibroma lenticulare.
4. Histiocytoma.
5. Pigmented squamous cell carcinoma dari kulit.
6. Kaposi's sarcoma.

7. Spindle cell dan epitheloid cell nevi.

8. Blue nevi.

VII. Staging.

Menurut The American Joint Committee on Cancer penentuan stadium berdasarkan klinis dan histologisnya. (2).

T_0 : hiperplasi melanocytic yang atypical (Clark level I).

T_1 : invasi dari papillary dermis (Clark level II :
0,75 mm atau kurang).

T_2 : invasi dari papillary-reticular-dermal (Clark level III : 0,76 mm - 1,5 mm).

T_3 : invasi dari reticular dermis (Clark level IV :
1,51 mm - 4,0 mm).

T_4 : invasi subcutan (Clark level V : lebih dari 4,1 mm
atau lesi satelit dalam 2 cm.

Metastase kelenjar limfe :

N_0 : tak ada metastase kelenjar limfe regional.

N_1 : Terdapat metastase ke kelenjar limfe pada 1 sisi
ukuran kurang dari 5 cm, mobile.

N_2 : Terkena lebih dari 1 group kelenjar limfe ukurannya
lebih dari 5 cm/fixed.

Metastase jauh :

M_0 : tidak didapatkan metastase jauh.

M_1 : metastase kekulit/jaringan subcutan diluar aliran
limfe.

M_2 : metastase ke visceral.

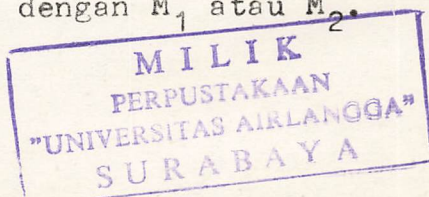
Stage I : T_1 atau $T_2N_0M_0$.

: $T_3N_0M_0$.

II B : $T_4N_0M_0$.

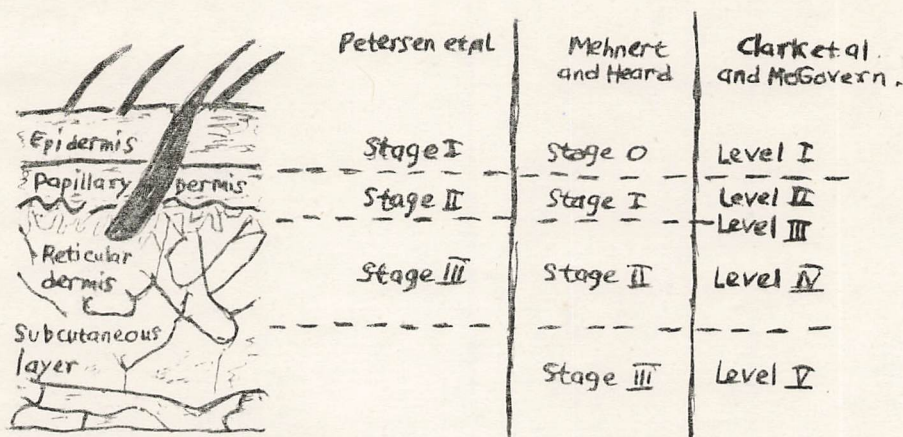
III : semua T dengan N_1M_0 .

IV : semua T, semua N_1 dengan M_1 atau M_2 .



Ada penulis yang membagi menurut resiko : (1).

- Low risk group : tebalnya kurang dari 0,76 mm dan Clark level II atau III.
- Moderate risk group : tebalnya kurang dari 0,76 mm tetapi Clark level IV.
Tebalnya antara 0,76 mm - 1,5 mm.
Tebalnya lebih dari 1,5 mm, tetapi Clark level III.
- High risk group : Tebalnya lebih dari 1,5 mm, dengan Clark level IV dan V.



Pembagian stadium berdasarkan tebalnya lesi.

VIII. Terapi.

Ada beberapa macam pengobatan yang dilakukan antara lain :

A. Pembedahan.

Merupakan terapi pilihan dengan melakukan eksisi dengan pinggir 5 cm dari tepi lesi atau 2 kali diameter lesi, dan diperlukan skin graft untuk menutup defect. (1,2).

Tak dianjurkan eksisi dengan cauter karena keuntungannya tidak ada, dan merusak histologi dari spesimen.

Amputasi jarang dilakukan, tetapi bila ada rekuren yang luas, metastase inguinal yang luas, edema dilakukan amputasi palliatif.

Tetapi eksisi yang luas pada kulit kaki menyebabkan fungsi kaki berkurang sehingga lebih disukai amputasi pada pertengahan kaki.

Juga pada melanoma subungual drug of choice adalah amputasi dari jari. (2,9).

Bila pada payu dara menurut Ariel dan Caron dianjurkan radical mastectomy.

Insisi dari kelenjar limfe yang terkena, yang mudah dilakukan didaerah cervical sedang daerah inguinal sukar karena kelenjar yang bagian dalam (kelenjar inguinal yang dalam/iliacal) juga sering terkena.

Apabila tumor terletak pada daerah dimana aliran limfennya diketahui, radical dissection dari kelenjar dapat dipertimbangkan walaupun secara klinis tidak terkena, tetapi menurut beberapa penulis elective radical lymphnode dissection bukan merupakan terapi standart. (3).

Kalau lesi pada daerah midline dari dada bagian depan/ belakang tak mungkin menentukan arah aliran limfennya, sehingga bukan merupakan indikasi untuk melakukan prophylactic lymphnode dissection.

Ada penulis yang mengatakan tidak ada perbedaan antara dilakukan dissection dengan tanpa dissection dari pada kelenjar.

B. Radioterapi.

Tumor ini termasuk radioresisten, tetapi menurut Harwood dan Cummings berdasarkan literatur dan hasil radiasi dari melanoma pada Princess Margaret Hospital di Toronto bahwa noduler melanoma mempunyai radiosensitivity yang bervariasi, tetapi primer melanoma dapat dikontrol dengan radiasi.

Menurut Jorgsholm dan Engdahl radiasi secara primer dilakukan hanya apabila pembedahan tidak dapat dilakukan

karena lokasinya, luasnya atau umur penderita.

Radiasi dapat dilakukan dengan X-ray, energy yang dipergunakan tergantung dari kedalaman serta luas lapangan (menurut tabel dibawah). (5).

Table 3-9. *Optimum Factors for Radiation Therapy of Superficial Cutaneous Tumors**

Tumor depth (mm)	Field area (cm ²)	kV	FSD (cm)	HVL mm Al	% DD
2	5	43	15	0.40	75
4	5	50	15	0.75	71
6	5	80	15	1.00	75
8	5	100	15	3.00	75
10	5	125	15	8.00	77
2	5-15	43	15	0.40	76
4	5-15	50	15	0.75	80
6	5-15	80	15	1.00	76
8	5-15	80-100	15	2.00	73
10	5-15	80-100	30	2.00	75
12	5-15	100	30	3.00	75
16	5-15	125	30	4.00	76
20	5-15	200	50	0.5 mm Cu	78
2	15-50	29	30	0.15	71
4	15-50	50	30	0.75	80
6	15-50	50	30	0.75	74
8	15-50	80	30	1.00	75
10	15-50	100	30	2.00	79
12	15-50	100	30	2.00	74
16	15-50	125	30	3.00	71
20	15-50	125	30	3.00	71
24	15-50	125	30	8.00	73
28	15-50	200	50	0.5 mm Cu	75

* Data obtained from numerous sources and given in approximate values.

Atau dapat juga menggunakan sinar elektron dengan energy yang dipakai tergantung dari kedalaman tumor.

Lapangan radiasi sampai meliputi 0,5 cm - 1 cm jaringan kulit yang normal. Setelah mencapai 2/3- 3/4 dosis total, lapangan dicecilkan meliputi daerah tumor.

Radiasi diberikan 5000 - 6000 rad, diberikan 1000 rad/minggu dengan pemberian 5 - 6 kali/minggu tergantung luas tumor.

Komplikasi radiasi :

Dapat berupa reaksi akut seperti erythema, desquamasi yang kering maupun basah.

Sedangkan reaksi yang lambat dapat berupa nekrosis yang dapat terjadi 2 - 4 tahun kemudian.

C. Kemoterapi.

Obat-obat yang dipakai adalah : (2).

- Methotrexate.
- 5 Fluorouracil.
- 6 Mercaptopurine.
- Arabinosyl cytosine.
- Dacarbazine (DTIC).
- Melphalan dapat dipakai sendirian atau dikombinasi dengan actinomycin D dan nitrogen mustard.

Ada yang memberikan BCG secara oral dosis tinggi 200 mg-28000 mg/minggu yang dibagi 2, 3, 4, 5 atau 7 kali seminggu dan diberikan pada waktu perut kosong. (10).

Bila didapatkan metastase ke otak maka BCG tidak diberikan, terapi diberikan dexamethazon dikombinasi dengan whole ^{BRAIN} radiation sampai 4000 rad. (10).

Ada yang mencoba memberikan anti estrogen, walaupun efeknya tidak jelas. (7).

IX. Prognosa.

Beberapa faktor yang mempengaruhi prognosa yaitu jenis kelamin, umur, letak lesi, ketebalan lesi/derajat invasi, adanya ulserasi, derajat mitosis, respon peradangan (infiltrasi limfosit). (2,3,6).

Di AS berdasarkan umur mortalitas dari melanoma maligna kulit antara tahun 1950 - 1977 didapatkan lebih dari 2 kali untuk laki-laki kulit putih yaitu mula-mula 1,04 menjadi 2,64 per 100.000 penduduk. Sedangkan untuk wanita kulit putih mula-mula 0,83 menjadi 1,59 per 100.000 penduduk pada periode yang sama.

Pada tahun 1977 berdasarkan umur angka kematian :

untuk laki-laki : 1,1 pada umur 25 tahun - 29 tahun.

6,0 pada umur 55 tahun - 59 tahun.

13,5 pada umur 80 tahun - 84 tahun.

Untuk wanita : 0,5 pada umur 25 tahun - 29 tahun.

3,5 pada umur 55 tahun - 59 tahun.

7,0 pada umur 80 tahun - 84 tahun.

Tanpa terapi biasanya perjalanan penyakit cepat dan fatal. Menurut Lewis et al terdapat antibody pada pasien dengan melanoma maligna yang terlokalisir, dan tidak didapatkan pada melanoma yang luas.

Pasien dengan melanoma maligna dari kulit dibagi dalam 4 group dipandang dari prognosenya :

1. Adanya metastase jauh dapat hidup $1\frac{1}{2}$ tahun - 3 tahun.
2. Secara klinis didapatkan metastase ke kelenjar regional 5 YSR kurang dari 10 %.
3. Secara klinis tidak didapatkan adenopathy tetapi positif secara mikroskopis 5 YSR 15 - 25 %.
4. Secara mikroskopis tidak didapatkan kelainan pada kelenjar limfe 5 YSR 60 %.

Di Massachusetts General Hospital 5 YSR dan 10 YSR untuk pasien yang dilakukan diseksi kelenjar untuk prophylaxis didapatkan 77 % dan 64 %.

Pasien dengan metastase ke kelenjar inguinal prognosenya jelek.

Lesi pada anggota gerak bawah, dengan derajat mitotik kurang dari $6/mm^2$, disertai adanya infiltrasi limfosit, ketebalan kurang dari 2 mm, prognosenya lebih baik. (3,6).

Beberapa penulis mengatakan bahwa kehamilan dapat memperpendek masa bebas penyakit dan dapat memperberat penyakitnya, tetapi ada penulis yang mengatakan tak ada pengaruhnya. (7).



X. Ringkasan.

Telah dibahas mengenai melanoma maligna meliputi epidemiologi, patologi anatomi, klinis, diferensial diagnose, staging, terapi, prognosanya.

Terapi pilihan adalah operasi yang dapat dikombinasi dengan radioterapi /kemoterapi, bahkan ada yang mencoba memberikan BCG dosis tinggi.

Prognose penyakit ini dipengaruhi oleh jenis kelamin, umur, letak lesi, ketebalan lesi /derajat invasi, adanya ulserasi, derajat mitosis, adanya respon peradangan (infiltrasi limfosit.

-----0000000-----

Kepustakaan.

1. BAGLEY, F.H, MD et al ; Changes in Clinical Presentation and Management of Malignant Melanoma, Cancer 47 : 2126-2134, 1981.
2. DEL REGATO, J.A., SPJUT, H.J., COX, J.D : Ackerman & del Regato's Cancer : Diagnosis, Treatment and Prognosis, 6th Edition, 1985, The CV Mosby Company.
3. ELDER, D.E, MB, ChB, FRCPA et al : The Role of Lymph Node Dissection for Clinical Stage I Malignant Melanoma of Intermediate Thickness (1,51-3,99 mm), Cancer 56: 413-418, 1985.
4. FINCK, S.J, MD, GIULIANO, A.E, MD, MORTON, D.L, MD: LDH and Melanoma, Cancer 51: 840-843, 1983.
5. FLETCHER, G.H : Textbook of Radiotherapy, 3rd Edition, 1982, Lea & Febiger.
6. O'DOHERTY, C.J MSc, MRCP et al: Sex Differences in Presentation of Cutaneous Malignant Melanoma and in Survival From Stage I Disease, Cancer 58: 788-792, 1986.
7. REINTGEN, D.S, MD et al: Malignant Melanoma and Pregnancy, Cancer 55: 1340-1344, 1985.
8. SCHNEIDERMAN, H, MD et al: Congenital Melanoma With Multiple Prenatal Metastases, Cancer 60: 1371-1377, 1987.
9. TAKEMATSU, H, MD et al: Subungual Melanoma, A Clinicopathologic Study of 16 Japanese Cases, Cancer 55: 2725-2731, 1985.
10. VARELLA, A.D, MD et al: Treatment of Disseminated Malignant Melanoma with High-Dose Oral ECG, Cancer 48: 1353-1362, 1981.