



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Melanoma Maligna Vagina: Laporan Kasus dan Tinjauan Literatur

Yoseph Adi Kristian, Nana Supriana

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

Informasi Artikel :  
Diterima : Maret 2019  
Disetujui : Juli 2019

Alamat Korespondensi:  
dr. Yoseph Adi Kristian

E-mail:  
jojosisojo@gmail.com

### Abstrak / abstract

Melanoma maligna vagina adalah salah satu melanoma mukosa ganas yang sangat jarang, bersifat agresif dan memberikan prognosis yang buruk dengan angka kesintasan 5 tahun yang rendah. Hingga saat ini belum ada pedoman yang jelas mengenai tatalaksana penyakit ini. Penanganan multidisiplin berupa pembedahan, kemoterapi, radiasi hingga imunoterapi, masih belum memberikan hasil yang baik. Meskipun sifatnya dikenal sebagai tumor yang radioresisten, beberapa bukti memperlihatkan bahwa radioterapi adjuvan pasca operasi dapat meningkatkan kontrol lokal tumor. Kami melaporkan kasus melanoma maligna vagina yang mendapat radiasi definitif tanpa pembedahan

**Kata kunci:** melanoma maligna, vagina, radioterapi

Vaginal malignant melanoma is one of malignant mucosal melanoma that is very rare, aggressive and also provides a poor prognosis with a low 5-year survival rate. Until now there are no clear guidelines regarding the management of this disease. Multidisciplinary treatment in the form of surgery, chemotherapy, radiotherapy to immunotherapy, still does not give good results. Despite its nature as a radioresistant tumor, some evidence shows that postoperative adjuvant radiotherapy can improve local tumor control. We report a case of vaginal malignant melanoma that received definitive radiation without surgery.

**Keywords:** melanoma maligna, vagina, radiotherapy

Copyright ©2019 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

### Pendahuluan

Penyakit melanoma telah diidentifikasi sejak abad ke-5 sebelum masehi. Orang yang pertama kali menggambarkan melanoma adalah Hipocrates. Nama melanoma sendiri diberikan oleh Carswell pada tahun 1838. Meskipun patologi penyakit, sejarah alamiah dan manajemen pembedahan dari melanoma telah banyak dijelaskan, namun studi dan etiologinya masih belum jelas.<sup>1</sup>

Melanoma maligna adalah tumor ganas yang muncul akibat transformasi melanosit, yang utamanya terletak di kulit, mata, telinga, saluran gastrointestinal, leptomeningen, membran mukosa dan genital.

Tatalaksana untuk penyakit ini secara umum adalah operasi, radiasi, dan imunoterapi ataupun dapat berupa suatu tatalaksana multimodalitas.<sup>2</sup>

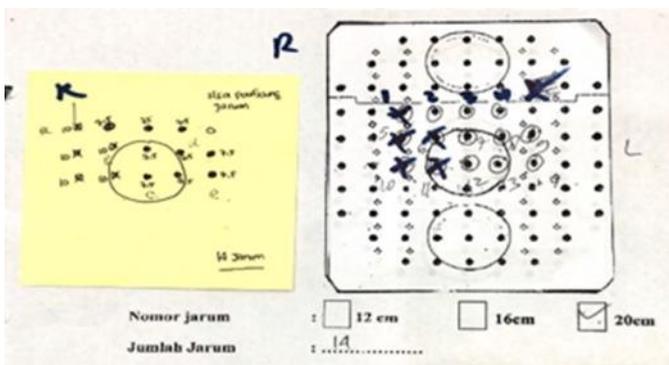
Melanoma maligna pada vagina adalah salah satu melanoma mukosa ganas yang sangat jarang dan agresif, yang diperkirakan berasal dari melanosit mukosa atau dari hiperplasia melanositik atipikal. Prognosis penyakit ini buruk dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 5-25%. Tatalaksana melanoma maligna hingga saat ini masih belum jelas. Umumnya tatalaksana yang diberikan meliputi berbagai macam tindakan pembedahan dan terapi adjuvan termasuk radioterapi, kemoterapi, dan imunoterapi. Namun pemilihan tatalaksana yang optimal masih bersifat kontroversial.<sup>3</sup>

### Ilustrasi Kasus

Seorang perempuan 59 tahun dirujuk dari senter

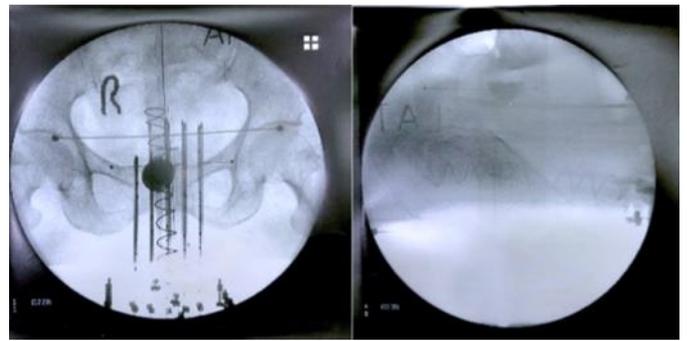
radioterapi lain dengan diagnosis melanoma maligna vagina pasca radiasi eksterna. Riwayat penyakit dimulai pada awal 2018 dengan keluhan perdarahan pervaginam disertai rasa nyeri ringan di vagina. Pemeriksaan MRI pelvis praoperasi memperlihatkan massa padat berkarakteristik maligna di sepertiga distal vagina dengan kesuraman di sekitarnya, berukuran 3,0 x 4,5 x 2,0 cm, tanpa pembesaran kelenjar getah bening. Tidak ditemukan metastasi pada paru dan organ lainnya. Hasil patologi dari biopsi tumor sesuai gambaran melanoma maligna. Berdasarkan hasil seluruh pemeriksaan pasien didiagnosis sebagai melanoma maligna vagina T2bN0M0. Pasien mendapat radiasi eksterna dengan dosis total 50 Gy, dan pada evaluasi ditemukan ada residu tumor, selanjutnya dirujuk ke Departemen Radioterapi RSCM untuk brakhiterapi.

Pada pemeriksaan di RSCM, keadaan umum pasien baik dengan Karnofsky Performance Scale 80, nyeri ringan di daerah vulva, tanpa perdarahan pervaginam. Pemeriksaan status lokalis organ genitalia, berjarak 3 cm dari introitus vagina pada jam 11 - 14, tampak massa berwarna hitam menonjol di dinding lateral kiri vagina distal berukuran 3 x 5 x 2 cm dan pada sepertiga proksimal vagina ukuran 3 x 3 x 2 cm. Massa berkonsistensi lunak dan telah menginvasi paravaginal, kedua parametrium teraba lemas, tonus sphincter ani baik, ampula rekti tidak kolaps dengan mukosa yang licin. Tidak teraba pembesaran KGB inguinal bilateral. Pasien didiagnosis sebagai melanoma maligna T2bN0M0 pasca radiasi eksterna 50 Gy. Selanjutnya dilakukan brakhiterapi implantasi temporer, menggunakan 14 jarum dengan teknik 2D. Brakhiterapi diberikan dalam 4 fraksi dua kali perhari, dengan dosis perfraksi 3 Gy. Skema jarum implant mupit pada pasien ini disajikan pada gambar 1. Posisi jarum dievaluasi dengan foto x-ray posisi supine dan lateral dengan menggunakan C-arm (Gambar 1)

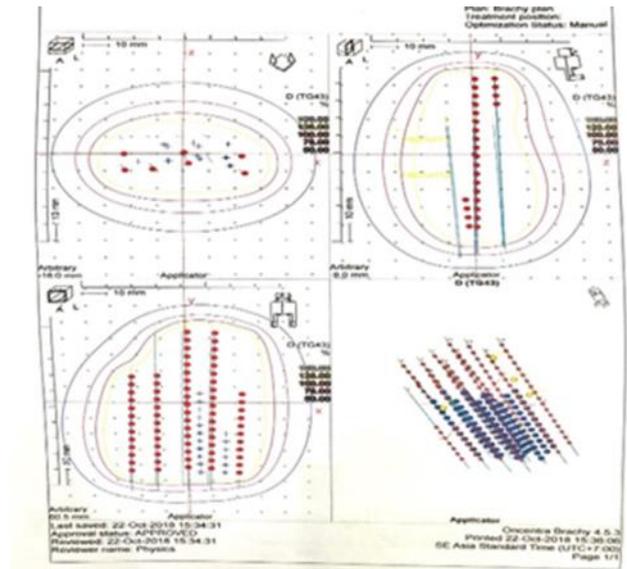


**Gambar 1.** Skema implan menggunakan aplikator Mupit

Planning radiasi dan distribusi dosis dilakukan dengan menggunakan TPS Precise Didapatkan distribusi dosis yang homogen pada tumor dan dosis *tolerable* pada *organ at risk* rekti dan buli-buli (Gambar 3)



**Gambar 2.** Posisi jarum di tumor distal dan di proksimal vagina, posisi supine dan lateral



**Gambar 3.** Distribusi dosis 14 jarum implant pada tumor

Name	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)	Abs. Dose (cGy)	Rel. Dose (%)	Reconstruct. Shift (mm)
Rectum 1	-4.1	-5.5	31.8	261.44	87.15	0.5
Rectum 2	-3.9	-25.6	28.9	275.73	91.91	0.1
Rectum 3	-3.3	-40.1	26.4	253.33	84.44	0.5
Bladder	-8.5	-15.9	72.1	453.29	151.10	0.2

**Tabel 1.** Tabel dosis absolut dan relatif *organ at risk*

## Tinjauan Literatur

### Epidemiologi

Melanoma maligna primer pada vagina adalah tumor yang sangat jarang. Kurang dari 300 kasus dilaporkan dari seluruh dunia pada tahun 2009. Penyakit ini menyumbang kurang dari 3% dari semua keganasan vagina dan 0,3-0,8% dari semua melanoma maligna.<sup>4</sup> Sebagian besar kasus tidak memiliki gejala awal, sehingga cenderung akan mengalami keterlambatan diagnosis dan kemudian prognosis buruk. Melanoma vagina muncul paling sering sebagai nodul cokelat hingga hitam, biasanya ditemukan di dinding anterior dan sepertiga distal vagina. Tumor ini biasanya muncul pada dekade keenam dan ketujuh kehidupan, biasa

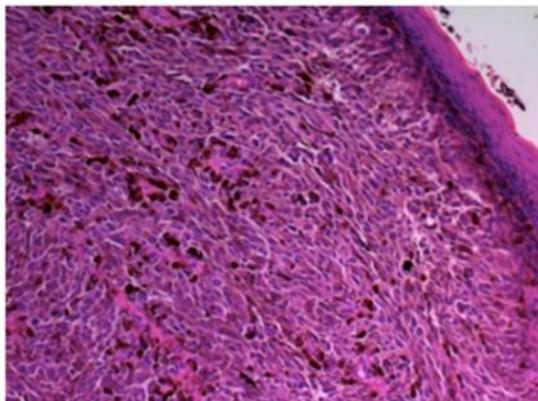
dikaitkan dengan risiko tinggi rekurensi lokal, metastasis jauh, dan prognosis buruk.<sup>3,5</sup>

### Etiologi dan Prognosis

Melanoma maligna adalah penyakit yang timbul dari melanosit normal yang secara embriologis berasal dari sel kista neural dan bermigrasi ke epidermis, uvea, meningen, dan mukosa ektodermal, memiliki fungsi diferensiasi dan sintesis melanin yang tersimpan di lapisan basal epidermis.<sup>6</sup> Namun hingga saat ini, mekanisme patogenesis dan faktor etiologi untuk melanoma maligna vagina primer tidak diketahui secara pasti. Terdapat beberapa penelitian terkait patogenesis melanoma maligna vagina primer, di antaranya meneliti tentang lokasi anatomi melanosit, mutasi gen BRAF, mutasi gen KIT, lingkungan mikro tumor, dan reseptor estrogen.<sup>7-10</sup>

### Histopatologi dan Karakteristik Molekuler

Secara mikroskopis tumor ini dapat tampak sebagai infiltrasi difus sel tumor besar, pleomorfik, epiteloid, dan spindle di mukosa vagina. Sel memiliki sitoplasma eosinofilik, nukleus hiperkromatik oval besar atau pleomorfik, mungkin memiliki banyak nuklei dengan nukleolus berbeda.



**Gambar 4.** Pemeriksaan histopatologi melanoma maligna vagina (H&E x2000)

Sumber: rujukan no. 13

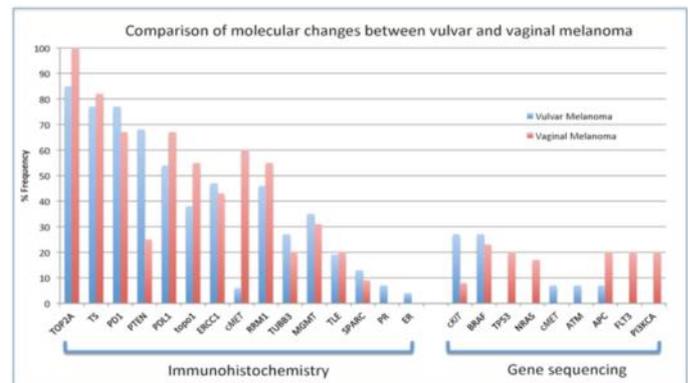
Pemeriksaan imunohistokimia seperti S-100, HMB45, dan Melan-A dapat membantu menegakkan diagnosis melanoma.<sup>11</sup> Tingkat kedalaman tumor dapat dibagi sesuai dengan Klasifikasi Breslow (Tabel 1).<sup>12</sup>

**Tabel 2.** Klasifikasi stadium menurut Breslow berdasarkan kedalaman invasi tumor

Stadium	Kedalaman (mm)
I	≤ 0.75
II	0.76 – 1.50
III	1.51 – 2.25
IV	2.26 – 3
V	≥ 3

Perubahan molekuler yang paling umum pada kelompok melanoma non ginekologis adalah ekspresi protein *check-point* PD-1 dan ligannya PD-L1, diikuti oleh ekspresi timidilat sintase (TS) dan  $\beta$ -tubulin isotipe III (TUBB3). Sedangkan berdasarkan kelainan genetiknya, mutasi BRAF adalah yang paling umum terjadi diikuti oleh NRAS dan TP53. Penanda molekuler yang paling sering diekspresikan dalam kelompok melanoma maligna vulva-vagina termasuk topoisomerase II $\alpha$  (TOP2A), PD-1, PD-L1 dan fosfatase dan tensin homolog (PTEN). Karakteristik genomik melanoma sangat berbeda berdasarkan jaringan asal maupun hubungan dengan kerusakan akibat paparan sinar matahari kronis.<sup>7</sup>

Ekspresi PD-1 (77% dan 67%) dan PD-L1 (54% dan 25%) sering dijumpai pada melanoma maligna vulva dan vagina. Sedangkan reseptor estrogen, progesteron, dan androgen jarang terjadi pada melanoma maligna vulvo-vagina. Gen yang paling sering bermutasi pada melanoma maligna vulva adalah KIT (9 dari 34 tumor; 26,5%) dan BRAF (9 dari 33 tumor; 27%). Pada pemeriksaan IHC melanoma vulva sering ditemukan mutasi dari KIT (9 dari 12 tumor; 75%), sedangkan TP53 jarang bermutasi (melanoma vulva, 0 dari 15 tumor [0%]; melanoma vagina, 1 dari 5 tumor [20%]).<sup>14</sup>



**Gambar 5.** Frekuensi perubahan molekuler dibandingkan antara melanoma vulva dan vagina. APC adenomatosis polyposis coli; ATM, ATM serine threonine kinase; BRAF, v-raf murine sarkoma viral onkogen homolog B; c-KIT, KIT proto onkogen reseptor tirosin kinase; c-MET, MET proto-onkogen, reseptor tirosin kinase; ER, reseptor estrogen; ERCC1, perbaikan eksisi ERCC 1, subunit nonkatalitik endonuklease; FLT3, tirosin kinase 3 seperti Fms; MGMT, O-6-methylguanine-DNA methyltransferase; NRAS, homolog onkogen virus RAS neuroblastoma; PD-1, kematian sel terprogram 1; PD-L1, kematian sel ligan 1 yang diprogram; PI3KCA, fosfatidylinositol-4,5-bisfosfat 3-kinase katalitik subunit  $\alpha$ ; PR, reseptor progesteron; PTEN, fosfatase dan tensin homolog; RRM1, subunit katalitik ribonukleotida reduktase M1; SPARC, kaya protein asam dan sistein yang disekresikan; TLE, protein peningkat seperti transduksi; TOP2A, topoisomerase (DNA) IIa; topo1, topoisomerase (DNA) I; TP53, protein tumor 53; TS, timidilat sintase; TUBB3, tubulin b3 kelas III. Sumber: rujukan no.14

## Gejala Klinis dan Diagnosis

Gejala klinis melanoma maligna vagina dapat berupa perdarahan pervaginam, massa di vagina, dan keputihan. Pada 10% kasus tidak memiliki gejala.<sup>15</sup> Lokasi umum timbulnya melanoma maligna vagina adalah dinding vagina anterior (45%), dinding vagina posterior (32%), dan dinding lateral (24%). Pada 60% kasus terjadi di sepertiga distal vagina.<sup>16</sup> Keterlibatan kelenjar getah bening pelvis dan/atau inguinal dilaporkan pada 25% hingga 50% kasus.<sup>17</sup> Lesi paling sering muncul dalam tipe hiperpigmentasi melanositik, meskipun mungkin juga dalam bentuk amelanotik. Sistem klasifikasi yang digunakan sesuai dengan Federasi Internasional Ginekologi dan Obstetri (FIGO) dikombinasikan dengan klasifikasi *American Joint Committee of Cancer* (AJCC). Tidak ada sistem stadium yang telah terbukti menjadi prediktor untuk prognosis melanoma vagina. Akan tetapi, ukuran tumor dapat digunakan untuk memprediksi kesintasan hidup.<sup>18,19</sup>

**Tabel 3.** Klasifikasi stadium menurut FIGO dan sistem TNM (AJCC 8<sup>th</sup>)<sup>19</sup>

Kategori TNM	Stadium FIGO	Keterangan
Tumor (T)		
Tx		Tumor primer tidak dapat ditentukan
T0		Tidak terdapat tumor primer
T1	I	Tumor terbatas di vagina
T1a	I	Tumor terbatas di vagina, ukuran $\leq 2.0$ cm
T1b	I	Tumor terbatas di vagina, ukuran $> 2.0$ cm
T2	II	Tumor menginvasi jaringan paravagina, belum mencapai dinding panggul
T2a	II	Tumor menginvasi jaringan paravagina, belum mencapai dinding panggul ukuran $\leq 2.0$ cm
T2b	II	Tumor menginvasi jaringan paravagina, belum mencapai dinding panggul ukuran $> 2.0$ cm
T3	III	Tumor telah mencapai dinding panggul dan/atau sepertiga distal vagina dan/atau menyebabkan hidronefrosis atau gangguan fungsi ginjal
T4	IVA	Tumor menginvasi mukosa buli atau rektum dan/atau melewati pelvis
Kelenjar getah bening (N)		
Nx		Kelenjar getah bening tidak dapat ditentukan
N0		Tidak terdapat keterlibatan kelenjar getah bening regional
N0(i+)		Sel tumor yang terisolasi di kelenjar getah bening regional tidak lebih besar dari 0.2mm
N1	III	Keterlibatan kelenjar getah bening regional pelvis atau inguinal
Metastasis jauh (M)		
M0		Tidak terdapat metastasis jauh
M1	IVB	Metastasis jauh

## Tatalaksana

### Operasi

Tatalaksana bedah dapat meliputi pembedahan konservatif, seperti eksisi lokal yang luas atau

vaginektomi total, hingga ekstirpasi radikal dengan pengangkatan *en bloc* organ pelvis yang terlibat.<sup>20</sup> Stellato, dkk.,<sup>21</sup> melakukan operasi sangat radikal dalam kasus melanoma primer sepertiga atas vagina dengan infiltrasi uretra dan kandung kemih. Setelah dilakukan limfadenektomi pelvis bilateral, eksenterasi anterior, dan rekonstruksi kandung kemih, pasien mengalami fase remisi parsial selama satu tahun dan pasien mengalami metastasis hati empat bulan setelah operasi. Buchana, dkk.,<sup>22</sup> juga menyatakan bahwa operasi radikal dilakukan hanya jika diperlukan untuk mencapai margin tumor yang jelas. Sedangkan Irvin, dkk.,<sup>23</sup> menyatakan tidak yakin tentang manfaat prosedur bedah yang luas, mengingat tingginya insiden metastasis yang jarang sekali terdeteksi pada saat diagnosis awal penyakit ini.

Diseksi kelenjar getah bening rutin tidak dianjurkan, namun biopsi kelenjar getah bening sentinel direkomendasikan pada sebagian besar pasien yang memiliki melanoma dengan kedalaman Breslow  $\geq 0,76$ mm.<sup>24</sup> Miner, dkk.,<sup>25</sup> juga sependapat bahwa diseksi kelenjar getah bening pelvis elektif tidak jelas manfaatnya karena tingkat metastasis kelenjar getah bening yang rendah. Setelah operasi, pasien dengan risiko kekambuhan yang tinggi (AJCC stadium II atau III) harus dipertimbangkan untuk terapi tambahan.<sup>20</sup>

### Imunoterapi

Tasaka, dkk.,<sup>26</sup> melaporkan lima pasien dengan melanoma maligna vagina di Departemen Ginekologi Rumah Sakit Universitas Osaka dengan keluhan awal perdarahan pervaginam yang abnormal. Tercatat dalam 3 kasus, melanoma maligna muncul sebagai polip yang tidak berpigmen. Reseksi lokal dilakukan sebagai pengobatan primer dan 4 dari 5 pasien menerima imunoterapi adjuvan (Ipilimumab 3mg/kgIV setiap 3 minggu) dikombinasikan dengan radioterapi. Setelah satu tahun pengobatan, semua pasien kambuh dengan *Overall Survival* dan *Disease Free Survival* 419 hari. Dalam penelitian Hou, dkk.,<sup>14</sup> PD-L1 (56%) dan PD-1 (75%) adalah marka molekuler yang paling sering diekspresikan oleh melanoma maligna vulva-vagina. Sebuah studi yang memberikan pengobatan Nivolumab, yaitu suatu antibodi monoclonal imunoglobulin-G4 terhadap PD-1, memperlihatkan *progression free survival* pada pasien dengan tumor PD-L1 positif selama 14 bulan. Namun pada pasien dengan tumor PD-L1 negatif, ketika Nivolumab dikombinasikan dengan Ipilimumab, *progression free survival* menjadi meningkat.<sup>27</sup>

### Kemoterapi

Sejak 1972 Dacarbazine telah dianggap sebagai regimen standar untuk melanoma metastatik atau rekuren dan sudah diakui oleh badan pengawas obat dan

makanan (*Food and Drug Administration*). Agen antineoplasma lain yang juga bermanfaat termasuk temozolomide, analog platinum, nitrosourea, dan taxanes. *Response rate* untuk regimen tunggal ini adalah 11 - 22%, dengan *median overall survival* 5,6 - 11 bulan. Kombinasi kemoterapi yang umum digunakan untuk melanoma adalah regimen Dartmouth (Dacarbazine / Carmustine / Cisplatin / Tamoxifen) dan rejimen CVD (Cisplatin / Vinblastine / Dacarbazine), keduanya terbukti meningkatkan *response rate* tetapi tidak memiliki manfaat terhadap *overall survival*. Selain itu, biokemoterapi dikaitkan dengan *response rate* yang lebih tinggi untuk pengobatan melanoma dengan metastasis, namun hasil yang ada menunjukkan tidak ada manfaat terhadap *overall survival*.<sup>27,28</sup>

### Radioterapi eksterna

Meskipun melanoma maligna dikenal sebagai tumor yang radioresisten, namun terdapat bukti yang menunjukkan bahwa radioterapi adjuvan mampu meningkatkan kontrol lokal tumor.<sup>29</sup> Pada tumor yang tidak dapat direseksi, kombinasi radioterapi dan imunoterapi dapat menjadi pertimbangan. Pada kasus melanoma vagina, brakhiterapi intravagina dengan aplikator silinder harus dikombinasikan dengan radiasi eksterna.<sup>30,31</sup>

Radioterapi telah banyak dilaporkan sebagai tatalaksana dengan tujuan kontrol lokal, yaitu pada kasus yang tidak dapat dioperasi atau sebagai terapi adjuvan dalam hal batas sayatan positif atau limfadenopati positif.<sup>31</sup> Piura, dkk.,<sup>32</sup> juga melaporkan radioterapi pra-operasi dapat digunakan untuk mengurangi ukuran tumor sehingga memungkinkan operasi yang lebih konservatif serta peran radioterapi sebagai radiasi paliatif untuk mengatasi gejala lokal akibat penyakit metastasis.

**Tabel 4.** Volume target deliniasi kanker vagina dengan teknik IMRT<sup>33</sup>

Target volume	Definisi dan deskripsi
GTV	Massa tumor primer yang didefinisikan dari klinis dan radiologis (CT atau PET-CT)
CTV <sub>1</sub>	GTV plus margin minimal 3 cm dari vagina superior dan inferior
CTV <sub>2</sub>	Jaringan paravaginal atau parametrium yang berdekatan dengan CTV <sub>1</sub> . Pada kasus dengan tumor terbatas di dua pertiga proksimal vagina, kelenjar getah bening regional pelvis (iliaka komunis <sup>a</sup> , iliaka eksterna dan interna, dan presakral) harus dimasukkan. Kelenjar getah bening iliaka eksterna dan interna diikutsertakan dengan menambahkan margin 7 mm. Kelenjar getah bening presakral terdiri dari jaringan lunak anterior dengan minimal 1 cm dari vertebra S1-S2. Pada kasus dengan keterlibatan sepertiga distal vagina, kelenjar getah bening inguinofemoral harus dimasukkan. Kelenjar getah bening inguinofemoral bilateral diikutsertakan dengan menambahkan margin 1 - 1,5 cm <sup>b</sup> disekeliling pembuluh darah, dengan mengeksklusi kulit, otot, dan tulang.
PTV <sub>1</sub>	CTV <sub>1</sub> + 15 mm <sup>c</sup>
PTV <sub>2</sub>	CTV <sub>2</sub> + 7 mm

a) Pada area setinggi L4-5 dimana seluruh kelenjar getah bening iliaka komunis tidak dimasukkan. Pada beberapa *center* radioterapi, pasien tanpa keterlibatan kelenjar getah bening pelvis akan dikurangi batas atasnya menjadi setinggi sakroiliaka *joints*. b) Margin yang dipakai di sekeliling pembuluh inguinofemoral masih kontroversial. c) Margin dapat dikurangi menjadi 1 cm pada tumor terbatas di vagina.

Frumovitz, dkk.,<sup>15</sup> melaporkan hasil kekambuhan dari 37 pasien dengan melanoma maligna vagina stadium I yang hanya menjalani operasi pada tahun 1980 - 2009. Diketahui bahwa seluruh pasien mengalami kekambuhan, kecuali 16 pasien yang mendapatkan radioterapi, 3 diantaranya mengalami kekambuhan. Dilaporkan juga bahwa pada kelompok yang mendapat radioterapi terdapat peningkatan *survival* sebanyak 13 bulan (29,4 bulan vs 16,1 bulan; p = 0,46).

Studi yang dilakukan oleh Irvin, dkk.,<sup>23</sup> juga memperlihatkan kekambuhan pada pasien yang diobati dengan modalitas tunggal, sedangkan kontrol lokal yang lebih baik terjadi pada kelompok yang mendapat multimodalitas seperti radioterapi adjuvant.

McGuire, dkk.,<sup>34</sup> memberikan radiasi eksterna dengan total dosis 45 Gy diikuti dengan brakhiterapi implan Palladium 100 Gy permanen pada pasien melanoma vagina residif pasca vulvektomi, vaginektomi distal, dan ureterektomi distal. Pasien dilaporkan mengalami respon komplisit dengan masa bebas penyakit selama 16 bulan.

### Brakhiterapi

Brakhiterapi merupakan komplemen metode teleterapi dengan cara memasang sumber radiasi ke dalam tumor, merupakan bagian integral dari tatalaksana radioterapi, berfungsi untuk memastikan bahwa dosis kuratif yang diberikan tercukupi.<sup>35,36</sup> Teknik brakhiterapi dapat berupa intrakaviter atau interstitial tergantung pada luas, ketebalan, lokasi, dan morfologi penyakit. Lesi yang sangat dangkal, didefinisikan sekitar <0,5 cm tebal pada saat brakhiterapi, dapat diobati dengan brakhiterapi silinder, sedangkan untuk ukuran tumor yang lebih besar dapat diobati dengan brakhiterapi interstitial.

Kelebihan dari brakhiterapi interstitial terletak pada pemberian dosis yang sangat konformal dengan gradien dosis yang tajam ke tumor yang tidak dapat dioperasi. Namun risiko dalam prosedur ini juga patut dipertimbangkan seperti risiko dari anestesi lokal, infeksi, dan imobilisasi pasien selama masa perawatan.<sup>35</sup>

#### Indikasi brakhiterapi interstitial<sup>37</sup>

Indikasi untuk brakhiterapi interstitial pada keganasan ginekologis diwakili oleh situasi klinis yang berbeda:

a. Pada pasien dengan tumor vagina primer dengan ekstensi paravaginal yang tidak tercakup dengan brakhiterapi intrakaviter standar. Bila vagina sempit sehingga tidak memungkinkan

penggunaan aplikator vagina yang tepat. Hal ini akan berakibat pada tidak tercapainya distribusi dosis yang cukup karena kondisi geometris yang kurang baik. Indikasi kedua adalah vagina sempit sehingga tidak memungkinkan penggunaan aplikator vagina yang tepat. Hal ini akan berakibat pada tidak tercapainya distribusi dosis yang cukup karena kondisi geometris yang kurang baik.

- b. Pasien dengan kekambuhan di dalam area yang sebelumnya diradiasi sehingga membatasi penggunaan radiasi eksterna lebih lanjut.
- c. Pada pasien dengan tumor vagina primer dengan ekstensi paravaginal yang tidak tercakup dengan brakhiterapi intrakaviter standar.
- d. Pasien dengan kekambuhan vagina, terutama dari kanker endometrium yang telah diakui sebagai kandidat yang baik untuk diberikan tehnik brakhiterapi interstitial dengan potensi menyelamatkan kandung kemih dan rektum. Teknik-teknik ini telah terbukti meningkatkan distribusi dosis terutama untuk tumor dengan infiltrasi dalam.

#### Volume Target

Dalam kasus tumor yang lebih dangkal, volume target mencakup GTV ditambah margin 10 – 20 mm di sepanjang dinding vagina sebagai CTV. Untuk tumor besar dan atau multisentrik, volume target mencakup seluruh vagina dan ekstensi ekstrasvagina. Seringkali perlu untuk memasukkan seluruh rongga vagina. Bergantung pada ekstensi tumor, volume target juga dapat mencakup jaringan paravaginal dan / atau parametrium.

Jika pasien mendapatkan radiasi eksterna, maka volume target pada saat brakhiterapi harus memasukkan volume tumor awal ditambah margin keamanan. *The Groupe Européen de Curiethérapie ESTRO (GEC-ESTRO)* merekomendasikan untuk fokus pada dua aspek volume target: pertama di dalam rongga vagina itu sendiri dan kedua, ekstensi di luar dinding vagina. Kedua aspek ini membantu pendekatan dalam memilih tehnik brakhiterapi: intrakaviter, interstitial atau kombinasi keduanya.<sup>37</sup>

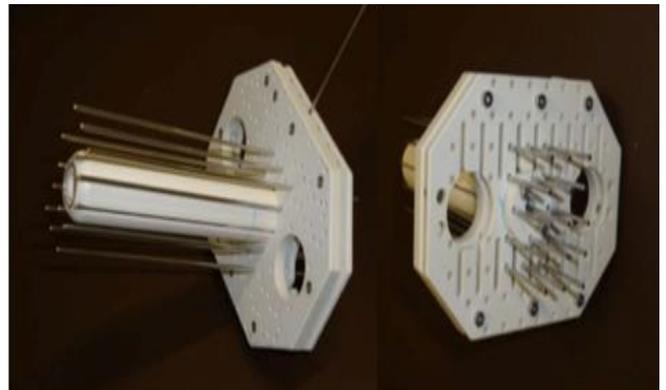
#### Template perineum MUPIT

*The Martinez Universal Perineal Interstitial Template (MUPIT)* dirancang untuk mengobati tidak hanya keganasan ginekologis tetapi juga tumor prostat, anorektal, dan perineum. Aplikator ini terdiri dari dua silinder akrilik, satu *template* akrilik, dan plat penutup. *Template* memiliki susunan lubang yang digunakan sebagai panduan untuk jarum. Lubang pemandu dirancang untuk memungkinkan *trocar* yang dimasukkan terletak pada bidang horizontal paralel, tegak lurus terhadap bidang *template*, memastikan geometri

aplikasi yang adekuat.

Sebuah perencanaan pra-implantasi dilakukan dengan memperhitungkan luas tumor di berbagai bidang. Batas lateral, anterior, dan posterior tumor akan menentukan pemilihan lokasi lubang pada *template*. Batas superior dan inferior tumor akan menentukan kedalaman jarum implantasi yang harus dimasukkan. Hal tersebut akan menentukan berapa banyak jumlah jarum implantasi yang akan dipakai untuk meradiasi. Panjang silinder di vagina diidentifikasi menurut pemeriksaan fisik ginekologis.

Prosedur implantasi dilakukan dalam anestesi spinal dan epidural, pasien dalam posisi litotomi. Untuk implantasi serviks dan vagina, beberapa jahitan subkutis dan/atau perineum diperlukan sebagai fiksasi. Kateter Foley dimasukkan ke dalam kandung kemih. Silinder vagina ditempatkan di vagina kemudian jarum dimasukkan ke kedalaman yang sesuai. Apabila diperlukan, saat pemasangan jarum dapat menggunakan satu jari sebagai bantuan agar menghindari terjadinya perforasi buli atau rektum. Setelah seluruh jarum terpasang, plat penutup dipasangkan dan *template* dijahit untuk mencegah *pergeseran*. Kasa steril ditempatkan di antara *template* dan kulit. Penanda dubur dimasukkan pada lubang anus.<sup>37</sup>



**Gambar 6.** Aplikator MUPIT

Sumber: rujukan no. 38

#### Dosis, laju dosis, dan fraksinasi

Dalam studi yang dilaporkan oleh Charra, dkk., dosimetri mengikuti aturan sistem Paris. Pada tumor ditanamkan enam jarum, dengan jarak 12 mm. Jarum-jarum ini diisi dengan kabel sumber Iridium, yang panjangnya berkisar antara 4 – 6 cm. Dosis total tergantung diberikan atau tidaknya radiasi eksterna: ketika brakhiterapi digunakan sebagai pengobatan tunggal, dosis rata-rata adalah 54,1 Gy (kisaran 35 - 72 Gy), dan ketika dikombinasikan dengan radiasi eksterna, total rata-rata dosis 27,5 Gy.<sup>37,39</sup>

Dalam sistem *template* MUPIT, laju dosis berkisar antara 0,75 – 1,1 Gy/jam, sementara laju dosis menurun menjadi 0,40 Gy/jam pada radius 5 – 10 mm di luar volume target. Aktivitas sumber diperkirakan sekitar setengah sampai sepertiga dari bidang sentral ke

perifer. Dosis implan didefinisikan pada bidang transversal yang sesuai dengan pusat implan.<sup>37</sup> Kontribusi pencitraan CT dapat dipakai sebagai bantuan dalam perencanaan implan dan analisis dosimetri, serta memilih referensi isodosis yang sesuai.

Menurut rekomendasi brakhiterapi Vienna, pada penyakit lokal lanjut, dosis radiasi eksterna adalah 45 - 50 Gy untuk PTV meliputi seluruh vagina, ekstensi tumor ekstravaginal, area berisiko untuk penyebaran lokal dan area kelenjar getah bening berisiko. Tergantung pada remisi tumor, brakhiterapi intravagina ± interstitial ditambahkan dengan 3 - 4 fraksi dari 5 - 7 Gy pada kedalaman jaringan 5 mm untuk tumor superfisial. Dosis isoefektif total (nilai alfa beta 10) pada kedalaman jaringan vagina 5 mm dan pada CTV sebagaimana didefinisikan pada saat brakhiterapi terhitung antara 75 - 90 Gy.<sup>40</sup>

#### Monitoring

Pemasangan brakhiterapi interstitial membutuhkan perhatian khusus dalam hal penanganan nyeri, risiko infeksi lokal dan posisi *template* atau aplikator.<sup>37</sup>

#### Kontrol lokal dan kesintasan

Menurut studi oleh Charra, dkk., interval waktu antara pengobatan awal dan timbulnya kekambuhan kurang dari dua tahun dalam 50 kasus. Empat puluh enam pasien diobati dengan brakhiterapi saja dengan dosis rata-rata 54 Gy sementara 33 pasien diobati dengan kombinasi radiasi eksterna dan brakhiterapi interstitial dengan dosis rata-rata 27,5 Gy. Analisis univariat terhadap tingkat kelangsungan hidup keseluruhan selama 5 tahun menyatakan bahwa terbukti diameter rekurensi ( $< 4$  cm dan  $\geq 4$  cm) dan usia sebagai faktor prognostik. Dalam analisis multivariat, hanya diameter rekurensi yang diidentifikasi sebagai faktor prognostik yang signifikan dengan RR = 2,19 untuk tumor dengan rekurensi  $\geq 4$  cm, dengan interval kepercayaan 95% sebesar 1,04 - 4,6 dan nilai  $p = 0,047$ .<sup>39</sup>

#### Prognosis

Prognosis melanoma maligna vagina cukup buruk. Durasi rata-rata kelangsungan hidup bebas kekambuhan adalah 16,4 bulan dan kelangsungan hidup rata-rata keseluruhan hanya 22,2 bulan.<sup>41</sup> Perez, dkk. mengevaluasi faktor prognostik dari 212 pasien dengan kanker vagina primer yang diobati dengan terapi radiasi definitif. Stadium tumor merupakan faktor prognostik yang paling penting. Kelangsungan hidup 10 tahun adalah 80% di stadium I, 55% di stadium II, 35% di stadium III, 0% di stadium IV. Insiden metastasis jauh dilaporkan tinggi, 13% di stadium I, 30% di stadium IIA, 52% di stadium IIB, 50% di stadium III, dan 47% di stadium IV. Insiden komplikasi grade 2 - 3 adalah 7%.<sup>2</sup>

#### Diskusi

Melanoma maligna vagina adalah bentuk melanoma

mukosa yang jarang dengan prognosis yang buruk. Tatalaksana utama adalah pembedahan untuk tumor yang bersifat lokal. Kemoterapi dan radioterapi dapat diberikan sebagai tatalaksana adjuvan atau untuk kasus rekuren yang bermanfaat untuk kontrol lokal dan peningkatan *survival*. Imunoterapi merupakan terapi tambahan yang mungkin bermanfaat meskipun keberhasilannya kurang terbukti.

Pada kasus di atas, pasien menjalani radiasi eksterna di rumah sakit lain dengan dosis 50 Gy, dilanjutkan dengan brakhiterapi implantasi temporer. Indikasi brakhiterapi pada pasien ini adalah terdapatnya massa residual pasca radiasi eksterna dengan tujuan untuk kontrol lokal tumor. Jarum Brakhiterapi menggunakan 14 jarum meliputi seluruh tumor dengan total dosis 12 Gy, diberikan dalam 4 fraksi dua kali perhari, dengan demikian pasien dirawat selama 2 hari. Peletakan jarum implan disesuaikan dengan lokasi tumor sedemikian rupa sehingga diperkirakan dapat memberikan dosis yang homogen. Dosis preskripsi yang diresepkan dokter spesialis onkologi radiasi adalah di basal dengan penyesuaian aktivitas sumbernya. Posisi jarum implant dilihat dengan melakukan foto antero-posterior dan lateral menggunakan C-arm sekaligus untuk menggambarkan lokasi dan besarnya tumor. Didapatkan distribusi dosis brakhiterapi yang homogen, serta terdapat juga are plateau dose atau dosis minimum lokal.

*Absorbed dose* adalah energi radiasi rata-rata yang diberikan ke dalam bentuk satuan massa pada suatu jaringan ( $D=dE/dm$ ). *Minimum dose* adalah dosis yang didapat di perifer CTV, dimana dosis ini setidaknya 90% dari dosis yang dipreskripsikan sesuai pedoman brakhiterapi interstitial. *High dose volume* adalah volume jaringan yang menerima lebih dari 150% dari *mean central dose*.

Pada kontrol 1 bulan pasca brakhiterapi, pada pemeriksaan dalam masih terdapat massa di sepertiga proksimal vagina arah jam 11-2 ukuran kesan berkurang menjadi  $\pm 2 \times 2 \times 1$  cm. Massa di distal vagina sudah tidak teraba. Sesuai dengan kriteria RECIST 1.1 pasien dikategorikan ke dalam respon parsial. Pasien mengalami luka lecet di selangkangan kanan-kiri karena pemasangan alat fiksasi. Terapi simptomatis diberikan seperti anti nyeri dan antibiotik profilaksis. Pada kasus ini pasien sudah ditatalaksana sesuai dengan panduan dalam literatur. Pada kasus yang tidak dapat dioperasi dapat diberikan radiasi eksterna lokoregional dilanjutkan brakhiterapi interstitial atas dasar massa residual pasca radiasi eksterna  $>0,5$  cm. Apabila mengacu pada American Brachytherapy Society, brakhiterapi yang disarankan adalah CT atau MRI based 3D HDR.

Follow up pasca brakhiterapi memperlihatkan residu massa di sepertiga proksimal vagina (kesan ukuran berkurang). Sesuai dengan literatur, melanoma maligna merupakan tumor bersifat radioresisten. Prognosis

untuk stadium II memiliki kelangsungan hidup 10% dengan angka bebas kekambuhan lokal rata-rata 16 bulan. Pilihan modalitas terapi lain yaitu imunoterapi terutama pada kasus dengan mutasi PD-1 positif, sehingga diharapkan dapat menambah rata-rata *progression free survival* selama 14 bulan.

### Kesimpulan

Melanoma maligna vagina bersifat radioresisten dan memiliki prognosis yang buruk. Tatalaksana utamanya berupa pembedahan. Namun pada kasus dimana operasi tidak dapat dilakukan, radiasi eksterna lokoregional dilanjutkan brakiterapi interstitial dapat menjadi modalitas terapi. *American Brachytherapy Society* tahun 2011 merekomendasikan penggunaan brakiterapi interstitial untuk kanker vagina primer dan sekunder dalam merumuskan kebijakan pengobatan dan pelaporan dosis.

### Daftar Pustaka

- Nathanson L. Epidemiologic and Etiologic Considerations in Malignant Melanoma. In: Costanzi J.J. (eds) Malignant Melanoma 1. Cancer Treatment and Research, vol 9. Springer, Boston, MA. 1983
- Kang J, Viswanathan AN. Vaginal Cancer (chapter76). In Principles and Practice Radiation Oncology ed: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, et al. 7th Edn. Walters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. 2018.
- Samolis S, Panagopoulos P, Kanellopoulos N, Papastefanou I, Karadaglis S, Katsoulis M. Primary malignant melanoma of the vagina: case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31:233-4.
- Moros ML, Ferrer FP, Mitchell MJ, Romeo JA, Lacruz RL. Primary malignant melanoma of the vagina: poor response to radical surgery and adjuvant therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113:248–50.
- Michael F, Mariano E, Charlotte CS, et al. Primary malignant melanoma of the vagina. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1358-65.
- Reid GC, Schmidt RW, Roberts JS, Hopkins MP, et al. Primary melanoma of the vagina: a clinicopathologic analysis. *Obstet. Gynecol.* 1989;74:190-9.
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2135-47.
- Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6821–28.
- Hu DN, Yu GP, McCormick SA. Population-based incidence of vulvar and vaginal melanoma in various races and ethnic groups with comparisons to other site-specific melanomas. *Melanoma Res.* 2010;20:153–58.
- Chen GD, Oliver RH, Leung BS, Lin LY. Estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertility and Sterility.* 1999;71(6),1099–102.
- Oguri, H. A primary amelanotic melanoma of the vagina, diagnosed by immunohistochemical staining with HMB-45, which recurred as a pigmented melanoma. *Journal of Clinical Pathology.* 2004;57(9),986-88. doi:10.1136/jcp.2004.016220
- Kalampokas E, Kalampokas T, Damaskos C. Primary Vaginal Melanoma, A Rare and Aggressive Entity. A Case Report and Review of the Literature. *In Vivo.* 31. 2017:133-39.
- Yavas, G, Oner, I, Sen, E, et al. Primary Malignant Melanoma of the Vagina: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Brachytherapy.* 2018;17(4). doi:10.1016/j.brachy.2018.04.193
- Hou, JY, Baptiste, C, Hombalegowda, et al. Vulvar and vaginal melanoma: A unique subclass of mucosal melanoma based on a comprehensive molecular analysis of 51 cases compared with 2253 cases of non gynecologic melanoma. *Cancer.* 2016;123(8),1333-44. doi:10.1002/cncr.30473
- Frumovitz M, Etchepareborda M, Sun CC, et al. Primary malignant melanoma of the vagina. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1358-65.
- Tjalma WA, Monaghan JM, Lopes A, et al. Primary vaginal melanoma and long-term survivors. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001;22:20-22.
- Rath S, Nanda SS, Singh AP, et al. Aggressive metastatic malignant melanoma of vagina: A case report. *J Mol Oncol Res.* 2018;2(1):3-5.
- Ahn HY, Park JW, Kim JS. Primary malignant melanoma of the vagina in a postmenopausal woman. *AMJ.* 2018;11(2):87–90. <https://doi.org/10.21767/AMJ.2017.3296>
- Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition).* Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer. 2017 [cited 2016 Dec 28] Available from: <http://www.springer.com/us/book/9783319406176#aboutBook>
- Gungor T, Altinkaya SO, Ozat M, et al. Primary Malignant Melanoma of the Female Genital Tract. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2009;48(2),169-75. doi:10.1016/s1028-4559(09)60281-3
- Stellato G, Iodice F, Casella G, et al. Primary malignant melanoma of the vagina: case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998;19:186–8.
- Buchanan DJ, Schlaerth J, Kurosaki T. Primary vaginal melanoma: thirteen-year disease-free survival after wide local excision and review of recent literature. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:1177–84.
- Irvin WP Jr, Bliss SA, Rice LW, et al. Malignant melanoma of the vagina and locoregional control: radical surgery revisited. *Gynecol Oncol.* 1998;71:476–80.
- Giao QP, Jane LM, Vernon KS, Jonathan SZ. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: indications and rationale. *Cancer Control.* 2009;16:234-9.

24. Miner TJ, Delgado R, Zeisler J, Busam K, et al. Primary vaginal melanoma: a critical analysis of therapy. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:34-9.
25. Tasaka R, Fukuda T, Wada T, et al. A retrospective clinical analysis of 5 cases of vaginal melanoma. *Mol Clin Oncol* 6. 2017: 373-76.
26. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al., Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373:23-34.
27. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2621 patients. *J Clin Oncol*. 2007;25:5426-34.
28. Fiorentino A, Chiumento C, Caivano R, et al. Adjuvant Radiotherapy for an Elderly Patient Affected by Primary Malignant Melanoma of the Vagina: A Case Report and Review of the Literature. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2013;S6:014. doi:10.4172/2155-9619.
29. Leitao M, Cheng X, Hamilton A, et al. Gynecologic Cancer Inter Group (GFIG) Consensus Review for Vulvovaginal Melanomas. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2014;24. doi:10.1097/igc.0000000000000198
30. Lin L, Liu C, Chen S, et al. Primary malignant melanoma of the vagina with repeated local recurrences and brain metastasis. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2011;74(8), 376-79. doi:10.1016/j.jcma.2011.06.006
31. Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol*. 2008;9: 973-81.
32. Mundt AJ, Yashar C, Mell LK. *Vaginal Cancer. Target Volume Delineation and Field Setup*. Springer. 2013;201-5.
33. McGuire SE, Frank SJ, Eifel PJ. Treatment of recurrent vaginal melanoma with external beam radiation therapy and palladium-103 brachytherapy. *Brachytherapy*. 2008;7: 359-63.
34. Dieterich, S., Ford, E., Pavord, D., & Zeng, J. *Practical radiation oncology physics: A companion to Gunderson & Teppers Clinical radiation oncology*. Philadelphia, PA: Elsevier. 2016.
35. Viswanathan A, Erickson BE, Rownd J. Image-based approaches to interstitial brachytherapy. In *Gynecologic Radiation Therapy: Novel Approaches to Image-Guidance and Management*. Springer Berlin Heidelberg. 2011;247-59 [https://doi.org/10.1007/978-3-540-68958-4\\_24](https://doi.org/10.1007/978-3-540-68958-4_24)
36. Meder CH, Gerbaulet A, Potter R. Interstitial Brachytherapy in Gynaecological Cancer. *GEC-ESTRO Handbook of Brachytherapy*. 2017;17:1-17.
37. Kushner DM, Fleming PA, Kennedy AW, et al. High dose rate (192)Ir afterloading brachytherapy for cancer of the vagina. *Br J Radiol*. 2003;76:719-25.
38. Charra, C, Roy, P, Coquard, R, et al. Outcome of treatment of upper third vaginal recurrences of cervical and endometrial carcinomas with interstitial brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology. Biology Physics*. 1998;40 (2),421-26. doi:10.1016/s0360-3016(97)00576-2
39. Gerbaulet A, Potter R, Meder CH. *Primary Vaginal Cancer. GEC-ESTRO Handbook of Brachytherapy*. 2017;16:403-14.
40. Rapi V, Dogan A, Schultheis B, et al. Melanoma of the Vagina: Case Report and Systematic Review of the Literature. *Anticancer Research*. 2017;37:6911-20.