



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Tinjauan Pustaka

### PERAN SUBSTANSI KIMIA DALAM MEMODIFIKASI RESPON RADIASI

Adji Kusumadjati, H.M. Djakaria

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

#### Abstrak / Abstract

#### Informasi Artikel

##### Riwayat Artikel

- Diterima November 2014
- Disetujui Desember 2014

##### Alamat Korespondensi:

dr. Adji Kusumadjati

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

E mail: adjikusumadjati@gmail.com

Radioterapi merupakan modalitas klinis yang menggunakan radiasi sinar pengion untuk mengobati pasien dengan neoplasma ganas dalam rangka kontrol lokal dan meningkatkan kualitas hidup. Rasio terapeutik didefinisikan sebagai perbandingan antara *tumor control probability* (TCP) dan *normal tissue control probability* (NTCP) yang digambarkan dalam bentuk kurva sigmoid dosis-respons. Mencapai keseimbangan optimal antara TCP dan NTCP merupakan tujuan dari pengobatan. Peningkatan rasio terapeutik dalam rangka optimalisasi terapi dapat dilakukan dengan berbagai macam metode, salah satunya adalah dengan penggunaan substansi kimia yang dapat memodifikasi respons radiasi (*chemical modifiers*) dengan strategi antara lain : kombinasi radiasi dengan kemoterapi, penggunaan radiosensitizer dan radioprotektor, peningkatan oksigenasi serta penggunaan terapi target (*targeted therapy*).

**Kata kunci :** Radioterapi, rasio terapeutik, substansi kimia, modifikasi respon radiasi, radiosensitizer, radioprotektor

*Radiotherapy is a clinical modality that uses ionizing radiation to treat patients with malignant neoplasms in the context of local control and improve the quality of life . Therapeutic ratio is defined as the ratio between tumor control probability ( TCP ) and normal tissue control probability ( NTCP ) are depicted in the form of a sigmoid dose-response curve. Achieving an optimal balance between TCP and NTCP is the goal of the treatment . Improved therapeutic ratio in order to optimize the therapy can be done by various methods , one of which is the use of chemical substances that can modify the radiation response strategies, among others : the combination of radiation with chemotherapy , the use of radiosensitizer and radioprotektor, increase oxygenation and the use of targeted therapies.*

**Keywords:** radiotherapy, therapeutic ratio, chemical modifiers, radiosensitizer, radioprotector

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

## Pendahuluan

Radioterapi adalah modalitas klinis yang menggunakan radiasi sinar pengion untuk mengobati pasien dengan neoplasma ganas (dan beberapa penyakit jinak). Tujuan radioterapi adalah untuk memberikan radiasi dengan dosis yang terukur dan tepat pada volume tumor yang telah ditetapkan untuk eradikasi tumor dengan kerusakan yang minimal pada jaringan sehat sekitar tumor, dalam rangka kontrol lokal dan meningkatkan kualitas hidup dengan mempertimbangkan survival dengan biaya yang dapat dijangkau. Selain tujuan kuratif, radioterapi juga berperan penting dalam manajemen terapi paliatif dan pencegahan dari gejala suatu

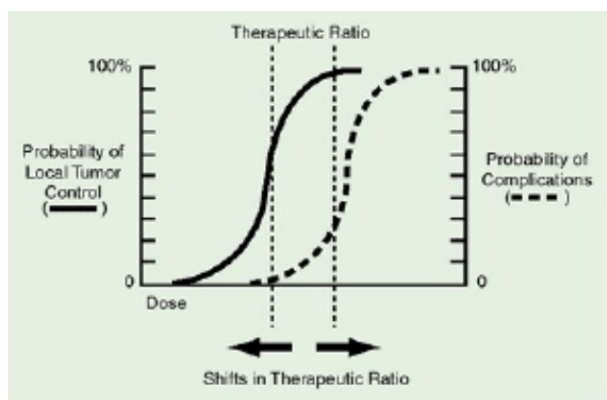
penyakit seperti mempertahankan integritas tulang dan fungsi organ dengan morbiditas yang minimal.<sup>1</sup>

Radiosensitifitas, sifat internal tumor (kemampuan proliferasi), perilaku tumor (perjalanan dan kemampuan metastasis), volume tumor, serta *organ at risk* di sekitar tumor menjadi pertimbangan penting ketika akan menentukan pola pengobatan yang terbaik. Telah diketahui pula bahwa sel-sel dalam jaringan tumor memiliki pola pertumbuhan yang tidak sama dengan berbagai radiosensitifitas. Prinsip dari “ *Primum non nocere* “ selalu berlaku dalam radioterapi. Berdasarkan prinsip ini, beberapa konsep untuk eradikasi tumor sekaligus melindungi jaringan yang sehat telah

dikembangkan dalam bidang onkologi radiasi dengan meningkatkan rasio terapeutik. Salah satu cara meningkatkan rasio terapeutik adalah mengkombinasikan radiasi dengan penggunaan substansi-substansi kimia yang dapat memodifikasi respons radiasi.

### Rasio Terapeutik (RT)

Rasio terapeutik didefinisikan sebagai perbandingan antara TCP dan NTCP, dimana TCP adalah probabilitas kontrol tumor (*Tumor Control Probability*) dan NTCP adalah probabilitas komplikasi jaringan normal (*Normal Tissue Control Probability*). Kedua parameter ini memiliki kurva sigmoid dosis-respons. TCP berada disebelah kiri dari NTCP. Tujuan pengobatan adalah untuk mendorong kurva TCP ke sebelah kiri dan kurva NTCP ke sebelah kanan. Proteksi jaringan normal akan menggeser kurva NTCP ke kanan, sedangkan intensifikasi strategi pengobatan akan menggeser kurva TCP ke kiri tanpa memperburuk NTCP (lihat Gambar1). Rasio terapeutik akan meningkat jika daerah diantara kedua kurva tersebut menjadi luas, sehingga diharapkan manfaat pengobatan juga meningkat.<sup>2,3</sup>



Gambar 1. Grafik yang merepresentasikan rasio terapeutik.<sup>3</sup>

TCP berbanding lurus dengan dosis dan berbanding terbalik dengan jumlah sel-sel dalam jaringan ( atau volume tumor ). Total dosis yang diperlukan untuk mengontrol kanker epitel subklinis adalah sekitar 40-50 Gy, sedangkan untuk gross tumor sekitar 60-70. Faktor penting yang membatasi dosis adalah toleransi jaringan normal sekitar tumor terhadap radiasi. TCP merupakan fungsi dari dosis total, dosis fraksinasi, volume yang diradiasi, termasuk volume tumor dan reproduktibilitas pengobatan. Sementara, NTCP merupakan fungsi dari dosis total, dosis fraksinasi, jumlah fraksi dan volume jaringan yang terkena radiasi.<sup>2,3</sup>

Hal-hal yang mempengaruhi TCP dan NTCP antara lain:<sup>2-4</sup>

- Faktor tumor (radiosensitifitas intrinsik tumor, lokasi dan besar tumor, jenis tumor, efek oksigen, EGFR, VEGF, status hormonal)
- Faktor yang berhubungan dengan pengobatan (fraksinasi, kualitas Radiasi, laju dosis, penggunaan radiosensitiser, kombinasi radiasi dengan pembedahan dan atau kemoterapi, dan modalitas pengobatan -brachithery, radiasi 2D, 3D-CRT, IMRT, IGRT, targeted therapy)
- Faktor host ( *Performance status*, kadar hemoglobin )

### Metode untuk memperbaiki Rasio Terapeutik

Beberapa faktor radiobiologi yang mempengaruhi kontrol tumor dan toleransi jaringan normal, antara lain yaitu kandungan *cancer stem cell* (CSC), batas hipoksia dalam tumor dengan luasnya reoksigenasi, kinetik pertumbuhan tumor dan sel jaringan normal, kapasitas *repair*, serta radiosensitifitas intrinsik sel. Sejumlah faktor tersebut dapat dimanipulasi untuk memperbaiki rasio terapeutik. Oleh karena itu, Karena itu, dibutuhkan kombinasi modalitas terapi sehingga dapat dicapai *outcome* pengobatan yang optimal.

Steel dan Peckham,<sup>5,6</sup> membagi interaksi antara modalitas terapi menjadi:

- *Spatial cooperation (independent action)*  
Obat-obatan/substansi kimia dan radiasi bekerja dengan tidak saling mempengaruhi, memiliki target yang berbeda (target anatomi yang berbeda) dan mekanisme kerjanya mempunyai efek kombinasi menguntungkan. *Spatial cooperation* ini merupakan dasar dari kemoterapi ajuvan.
- *Additivity (independent toxicity)*  
Kedua modalitas (substansi kimia dan radiasi) bekerja pada target yang sama, menyebabkan kerusakan melalui efek toksik secara individual.
- *Supraadditivity (enhancement of tumor response)*  
Interaksi antara radiasi dan substansi kimia pada level molekuler, seluler dan patofisiologi akan meningkatkan potensi radiasi dan menghasilkan efek/respons yang lebih besar dari pada prinsip additivity. Prinsip ini merupakan pertimbangan untuk pemberian kemoradiasi (*concurrent chemoradiotherapy*).

- Subadditivity/Infra-additivity (*protection of normal tissues*)

Merupakan strategi untuk melindungi jaringan sehat sehingga dosis radiasi dalam dosis yang lebih tinggi dapat diberikan. Strategi ini dapat dicapai dengan memperbaiki teknik radiasi dan penggunaan substansi yang dapat melindungi jaringan sehat (radioprotektor).

### Interaksi radiasi dengan kemoterapi

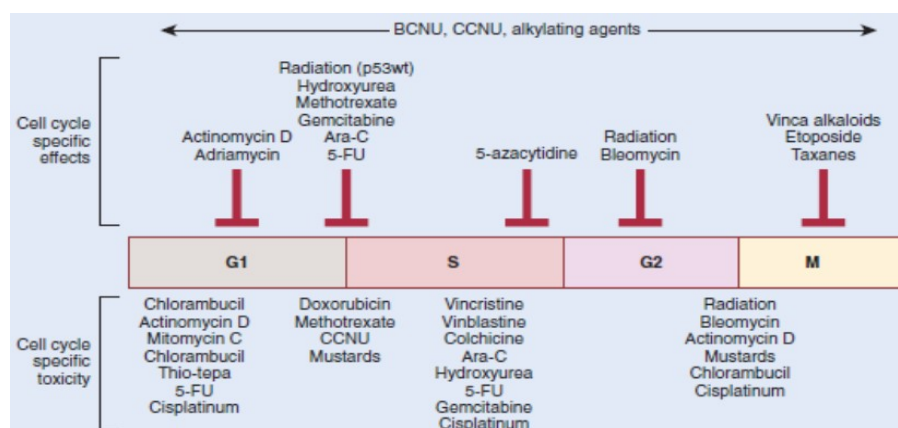
Radiasi akan mengakibatkan kerusakan-kerusakan pada molekul DNA, yang merupakan target dari radiasi. Kerusakan yang terjadi dapat berupa *single-strand breaks* (SSBs), *double-strand breaks* (DSBs), kerusakan basa dan *cross-link* DNA. Substansi kimia yang membuat DNA lebih rentan terhadap radiasi dapat meningkatkan *cell killing*. Interaksi antara kemoterapi dengan radiasi dapat terjadi melalui proses inhibisi *cellular repair*, redistribusi siklus sel dan mengatasi hipoksia pada tumor.<sup>6</sup> Pada tabel 1 dapat

dilihat mekanisme radiosensitisasi untuk beberapa jenis kemoterapi.

Mekanisme interaksi antara radiasi dengan kemoterapi berdasarkan siklus sel terlihat sebagai interaksi yang potensial dengan cara meredistribusi siklus sel. Radiobiologi telah membedakan sensitivitas berdasarkan fase-fase dari siklus sel. Secara umum sel-sel lebih sensitif pada fase G2 dan M, sedangkan pada fase S sel cenderung resisten terhadap radiasi. Variasi radiosensitifitas dari siklus sel ini dapat dikombinasikan dengan strategi kemoradiasi yang efektif. Salah satu contohnya penggunaan adalah taxane, racun *mitotic-spindle*, substansi ini akan menstabilisasi *microtubules* sehingga akan mencegah separasi kromosom pada fase M, membuat sel terhenti pada fase G2 dan M. Contoh lainnya adalah golongan analog nukleosida seperti fludarabine dan gemcitabine, juga dapat dikombinasikan dalam pengobatan karena sensitif pada fase S. Gambar 2 merangkum pengaruh kemoterapi pada siklus sel.<sup>2</sup>

Tabel 1. Mekanisme radiosensitisasi untuk beberapa jenis kemoterapi.<sup>6</sup>

Jenis Kemoterapi	Mekanisme Radiosensitisasi
Platinum-based	Inhibisi sintesis protein Inhibisi transkripsi elongasi dengan DNA crosslink
Taxanes	Inhibisi repair dari kerusakan DNA akibat radiasi Reoksigenasi sel tumor Induksi apoptosis
Topoisomerase I Inhibitors	Cellular arrest fase G2-M Inhibisi repair dari DNA strand breaks akibat radiasi Redistribusi kedalam fase G2 dari siklus sel
Hypoxic Cell Cytotoxins	Konversi kerusakan DNA untai tunggal menjadi untai ganda Sitotoksitas dengan radiasi pada tumor sel yang euoksik dan hipoksik
Antimetabolit	Menurunkan ambang batas (treshold) apoptosis Redistribusi siklus sel Reoksigenasi sel tumor



Gambar 2. Pengaruh kemoterapi pada siklus sel.<sup>5</sup>

Beberapa senyawa kemoterapi yang digunakan sebagai radiosensitiser adalah :

### 1. Senyawa *Platinum-based*

Kelas senyawa ini dibedakan dari kelas lainnya dari elemen logamnya, dikenali sebagai salah kemoterapi dan radiosensitiser yang potensial saat ini. Mekanisme utamanya adalah menghambat pertumbuhan tumor dengan menghambat sintesis DNA. Mekanisme kedua adalah dengan menghambat transkripsi elongasi DNA. Senyawa platinum cisplatin dan karboplatin merupakan satu-satunya logam berat yang diizinkan digunakan sebagai obat antitumor, keduanya mengakibatkan ikatan silang kovalen pada DNA. Senyawa Platinum memiliki afinitas elektron yang tinggi. Platinum menghambat PLDR dan radiosensitisasi dari tumor yang hipoksik. Radikal bebas yang tersensitisasi oleh platinum terlibat juga dalam *scavage* elektron bebas yang terbentuk akibat interaksi radiasi dengan DNA.<sup>6,7</sup>

Sitotoksitas ditentukan oleh keseimbangan antara perbaikan enzimatik DNA yang rusak dan luasnya ikatan silang DNA yang terjadi. *Cisplatin* menimbulkan nefrotoksitas dan bersifat toksik baik untuk sel epitel tubulus proksimal maupun distal. Pada pasien yang mendapatkan *Cisplatin* dapat timbul mual dan muntah yang kadang dapat parah dan berkelanjutan. Tidak jarang terjadi neuropati sensorik dan penurunan pendengaran frekuensi tinggi setelah terapi beberapa siklus. *Cisplatin* memiliki aktivitas yang bermakna pada karsinoma testis, ovarium, kandung kemih, kepala dan leher dan paru.

*Carboplatin* adalah analog cisplatin yang kurang bersifat nefrotoksik, emetogenik dan autotoksik, tapi lebih bersifat mielosupresif. Obat ini memiliki spektrum aktivitas serupa dengan cisplatin. Cisplatin saat ini sudah menjadi standar dan digunakan sebagai radiosensitiser pada kemoradiasi kanker kepala leher. *Cisplatin* dapat diberikan dengan dosis  $40 \text{ mg/m}^2$ .<sup>2,6,7</sup>

### 2. Golongan *Taxanes*

*Paclitaxel* (*Taxol*) dan *docetaxel* (*Taxotere*) dikenal sebagai penghambat benang mitosis dengan cara pembentukan mikrotubul dan inhibisi agregasi. Kedua *taxanes* tersebut berikatan dengan N-terminal 31-amino acid sequence dari subunit B-Tubulin dari polimer selular tubulin, menstabilkan polimer dengan menggeser keseimbangan dinamis yang sudah ada antara tubulin dimers dan microtubul. Pemberian *taxanes* akan

menyebabkan *cellular arrest* di fase G2 dan M dari siklus sel, sehingga hasilnya sel akan terakumulasi pada fase yang radiosensitif (G2 dan M), yang berasosiasi dengan peningkatan sensitivitas efek letal dari radiasi. Paclitaxel juga menginduksi terjadinya *program cell death*.<sup>6,7</sup>

Infus *paclitaxel* sering menimbulkan reaksi hipersensitivitas yang mula-mula bermanifestasi sebagai hipotensi, bronkospasme, dan urtikaria. Bradikardia, terutama blok AV, nyeri dada atipik, dan masalah jantung juga dikaitkan dengan infus paklitaksel. Dosis dibatasi oleh adanya toksisitas berupa penekanan sumsum tulang disertai neutropenia. Toksisitas lainnya adalah mukositis, myalgia dan alopecia.<sup>6,7</sup>

### 3. Golongan antimetabolite

Radiosensitiser seperti 5-FU telah dikenal lama, bekerja dengan beberapa mekanisme yaitu: masuk kedalam RNA dan merusak fungsi RNA serta Inhibisi fungsi *thymidylate sintetase* dan sintesis DNA. Diyakini kombinasi efek tersebut diatas memiliki potensi radiosensitiser. Optimalisasi jadwal radiasi diperlukan untuk memperoleh efek kombinasi ini. Secara umum infus dari agen ini diperlukan untuk tetap mencapai level yang diinginkan setelah radiasi. *Gemcitabine* adalah analog nukleosida yang juga mempunyai efek radiosensitiser yang poten. Efek biologis *gemcitabine* adalah efek pada metabolisme DNA.<sup>6,7</sup>

Antimetabolit menginduksi sitotoksitas dengan berlaku sebagai substrat palsu dalam jalur biokimia sehingga mengganggu proses vital dalam sel. Obat ini bersifat aktif-siklus-sel dan terutama merupakan obat yang spesifik fase-S. Banyak antimetabolit merupakan analog nukleosida yang tergabung ke dalam DNA atau RNA sehingga menghambat sintesis asam nukleat. Obat lain dalam golongan ini terlibat dalam biosintesis nukleosida. Aminopterin antifolat, yang merupakan salah satu obat antitumor pertama, sekarang telah diganti oleh metotreksat, analog folat lain dengan toksisitas klinis yang lebih dapat diperkirakan. *Metotrexate* menghambat enzim dihidrofolat reduktase.<sup>6,7</sup>

Pirimidin berfluor 5-fluorourasil (5-FU) adalah hasil dari suatu rancangan obat yang rasional. Untuk menimbulkan efek sitotoksik, fluourasil harus diaktifkan di dalam sel menjadi salah satu dari beberapa metabolit. Fluoro-deoksiuridin monofosfat (FdUMP) merupakan inhibitor kuat timidilat sintetase, suatu enzim yang

penting untuk sintesis dTTP dan akhirnya DNA. Fluorouridin trifosfat (FUTP) bergabung dengan RNA dan mengganggu pengolahan serta fungsinya. FdUTP bergabung dengan DNA dan menyebabkan kerusakan strand DNA. Fluorourasil kadang-kadang dikaitkan dengan sindroma iskemik miokard yang ditandai oleh nyeri dada serta perubahan EKG dan isoenzim.<sup>6,7</sup>

#### 4. Alkylating agent

Selain golongan obat-obat kemoterapi di atas, terdapat juga golongan yang bersifat sitotoksik pada sel yang hipoksik, yakni *alkylating agent*. Golongan ini merupakan kelas agen antineoplastik yang bekerja dengan cara menghambat transkripsi DNA menjadi RNA sehingga menghentikan sintesis protein. Grup *alkyl* dari *alkylating agents* ini mensubstitusi atom hidrogen dari DNA, sehingga menyebabkan *cross link* dengan untai DNA, menghasilkan efek sitotoksik dan mutagenik. Hasilnya adalah kegagalan baca (*missreading*) dari kode DNA, dan inhibisi sintesis protein serta memicu apoptosis. *Alkylating agents* bekerja pada sel-sel yang cepat membelah dan tidak punya waktu untuk *repair* (termasuk sel kanker).

Salah satu *alkylating agents* yang digunakan adalah golongan *mitomycin-C* (MMC). *Mitomycin C* dimetabolisme pada daerah dengan kondisi konsentrasi oksigen yang rendah sehingga bersifat sitotoksik pada sel yang hipoksik. Studi preklinik membuktikan bahwa pemberian *mitomycin C* sebelum radiasi memberikan efek *supraadditive* dengan radiasi. Karena sel normal tidak hipoksik, target selektif *mitomycin C* akan meningkatkan kurabilitas dengan toksisitas jaringan normal minimal. Efek samping *alkylating agents* antara lain pada sistem hemapoesis, reproduksi dan endotelial yaitu : pansitopenia, amenorea, kerusakan spermatogenesis, dan alopecia.<sup>4,6,8</sup>

### Penggunaan radioprotektor

Proteksi jaringan sehat juga dapat diberikan melalui substansi kimia (radioprotektor farmakologis). Radioprotektor farmakologis dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori, berdasarkan mekanisme kerja, yaitu:<sup>4,8</sup>

#### 1. Radioprotektor sebagai fungsi proteksi

Amifostine adalah prototipe radioprotektor farmakologis yang mempunyai fungsi sebagai *radical*

*scavenger*. Pada penelitian RCT fase III yang dilakukan tahun 1995-1997 untuk menilai kemampuan mengurangi insidens xerostomia akut dan kronis *grade* >2 dan mukositis *grade* >3, pasien yang telah dirandomisasi diberikan amifostine dosis harian 200 mg/m<sup>3</sup> intravena 15 s/d 30 menit setiap hari sebelum setiap fraksi radiasi. Satu tahun paska radiasi insidens xerostomia antara yang mendapatkan amifostine dengan yang tidak mendapatkan adalah sebesar 34% vs 56% (p=0.002). Produksi saliva yang tidak distimulasi > 0.1 g juga terdapat pada pasien yang diberikan amifostine (72% vs 49%;p=0.03). Dua tahun paska radiasi, insidens xerostomia juga masih rendah pada yang mendapatkan amifostine (19% vs 36%;p=0.05). Efek samping yang dapat terjadi pada pemberian amifostine antara lain mual, muntah dan hipotensi.<sup>4,8</sup>

Amifostine 90 % menghilang dari kompartemen plasma dalam waktu 6 menit setelah injeksi intravena. Studi pada binatang mengindikasikan amifostine diekskresikan sekitar 6 % pada urine sebagai amifostine dan metabolitnya WR-1065 yang berarti amifostine masuk ke jaringan dalam persentase yang besar. Konsentrasi maksimal pada jaringan diperoleh antara 10 s/d 30 menit setelah injeksi intraperitoneal dengan kadar yang rendah pada jaringan tumor. Data farmakodinamik mengindikasikan amifostine diberikan sesaat sebelum radiasi atau pemberian kemoterapi.<sup>9</sup>

#### 2. Radioprotektor sebagai fungsi mitigasi

Penggunaan senyawa untuk mengurangi kerusakan (mitigasi) yang disebabkan oleh paparan radiasi sebelumnya menjadi salah satu pendekatan untuk mengurangi toksisitas. Strategi ini berbeda dengan radioprotektor klasik yang bekerja sebagai *radical scavenger* seperti amifostine. Salah satu obat yang kini sedang dikembangkan adalah palifermin. Palifermin adalah rekombinan dari *human keratinocyte growth factor*, sitokin dari *famili fibroblast growth factor*. Palifermin menstimulasi proliferasi selular dan diferensiasi pada berbagai jenis jaringan epitel termasuk mukosa GIT dan kelenjar liur. Dosis palifermin yang diberikan sekitar 60 mcg/kgBB per hari pada RCT fase III pasien dengan NHL yang menjalani transplantasi sumsum tulang yang diberikan *Total Body Irradiation* (TBI), hasilnya kejadian mukositis *grade* 4 pada yang diberikan palifermin dengan yang tidak adalah 20% vs 62% (p>0.001). Efek samping (toksisitas) yang dapat terjadi adalah eritema pada wajah.<sup>4,8</sup>

### 3. Radioprotektor sebagai fungsi terapi

#### a) Sukralfat

Merupakan garam aluminium dari sukrosa, biasa digunakan untuk pengobatan peptik ulcer. Sukralfat menghasilkan lapisan yang melapisi jaringan yang luka dengan cara mengikat protein yang ekspose pada sel yang rusak. Sukralfat juga menstimulasi produksi mukus, mitosis dan migrasi sel.

#### b) Benzydamine

*Benzydamine* termasuk kedalam golongan anti-inflamasi non-steroid yang juga memiliki kemampuan antimikroba, merupakan inhibitor kuat dari TNF- $\alpha$ . Ekspresi dari sitokin pro-inflamasi ini di upregulasi di jaringan mukosa daerah leher kepala pada dosis 20 Gy sebelum tanda ulserasi mukosa awal muncul. Kemampuan benzydamine mengurangi mukositis selama radiasi daerah kepala leher telah terbukti. Selain tujuan utama tadi, efek sekunder dari benzydamine adalah sinergitas dengan terapi nyeri pada rongga mulut terutama pada saat makan dan istirahat. Benzydamine terbukti mengurangi eritema mukosa dan ulserasi sebesar 30 %. Manfaat benzydamine terlihat pada saat dosis radiasi > 25 Gy.<sup>4,8</sup>

### Penggunaan *sensitizer* terhadap sel yang hipoksik

August Krogh telah memperkenalkan konsep batasan difusi oksigen sejak satu abad yang lalu yaitu untuk kapiler *single* sekitar radius 100-200  $\mu\text{m}$ . dikenal secara fisiologis sebagai *Krogh cylinder*. Thomlinson dan Gray mengidentifikasi juga hal yang sama pada kanker paru dan menemukan sel yang nekrotik diluar radius 180  $\mu\text{m}$  dari pembuluh darah, akibat kurangnya kadar  $\text{O}_2$  sehingga terjadi hipoksia kronis atau hipoksia yang terjadi karena keterbatasan difusi.<sup>10</sup>

Oksigenasi jaringan bergantung kepada aliran darah kapiler. Sehingga sebuah tumor solid dapat bersifat tidak homogen dan mengandung fokus-fokus hipoksik, hal ini disebabkan karena perbedaan kecepatan pertumbuhan tumor dibandingkan dengan pertumbuhan kapiler untuk suplai darah.<sup>10</sup> Sehingga semakin jauh sel dari kapiler maka sel akan semakin hipoksik, yang akan cenderung resistan terhadap radiasi. Oleh karena itu, diperlukan substansi kimia yang dapat mensensitisasi sel-sel yang hipoksik.

Radiosensitizer dapat meningkatkan respons jaringan kanker terhadap radiasi. Obat-obat ini bekerja

berdasarkan perbedaan kepekaan jaringan terhadap radiasi akibat perbedaan PH, status nutrisi dan derajat oksigenasi. Pemakaian obat-obatan yang kerjanya mirip dengan  $\text{O}_2$ , yaitu senyawa-senyawa dengan afinitas elektron yang tinggi dapat meningkatkan kepekaan jaringan kanker terhadap radiasi. Obat-obatan tersebut berinteraksi dengan efek sinar radiasi melalui berbagai cara untuk memperbaiki respons seluler.<sup>4,8</sup>

Senyawa yang *electron-affinic* dapat mengoksidasi radikal bebas akibat radiasi yang akan menyebabkan peningkatan kerusakan sel. Agen ini digunakan pada keadaan lingkungan mikro tumor yang hipoksik. Golongan 2-nitroimidazoles (prototipe : misonidazole) merupakan salah satu kelas dari senyawa ini yang menjadi aktif pada keadaan hipoksik. Etanidazole merupakan analog dari misonidazole dengan kelarutan yang lebih rendah dalam lemak sehingga sedikit menimbulkan efek samping neurotoksisitas. Nimorazole (5-nitroimidazole, memiliki kelas struktur yang sama dengan metronidazole), dari penelitian fase III yang dilakukan oleh DAHANCA, radiasi yang diberikan nimorazole dosis 1,2g/m<sup>2</sup> pada KSS laring dan pharing dibandingkan dengan yang tidak diberikan, terbukti signifikan secara statistik memperbaiki kontrol lokoregional (52% vs 33%), dengan p=0.006, tapi tidak untuk *overall survival*.

### Terapi target

Terapi target adalah pengobatan yang memblok pertumbuhan sel-sel kanker dengan cara mempengaruhi molekul-molekul khusus yang menjadi sasaran, yang diperlukan untuk karsinogenesis dan pertumbuhan sel kanker. Beberapa target molekuler yang dapat dikombinasikan dengan kemoradiasi antara lain: <sup>6</sup> *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor, DNA repair inhibitors, Farnesyltransferase inhibitors, Angiogenesis inhibitors, Cyclooxygenase-2 inhibitors, Proteasome inhibitors, Apoptosis inducers, Gene or siRNA transfer.*

#### 1. *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)*

EGFR dikenal juga dengan ErbB1, masuk kedalam famili ErbB dari reseptor tirosin kinase, termasuk juga ErbB2(HER2.neu). EGFR merupakan glikoprotein transmembran 170-kD dengan aktivitas intrinsik tirosin kinase. EGFR mengalami autophosphorilasi dan menginisiasi terjadinya transduksi signal dari

pembelahan sel, proliferasi, diferensiasi, vaskularisasi dan kematian sel. EGFR berperan penting dalam pertumbuhan tumor dan respon terhadap radiasi dan kemoterapi. Reseptor EGFR biasanya diekspresikan dalam level yang tinggi pada banyak keganasan, dan sering dihubungkan dengan agresifitas tumor, prognosis yang buruk dan resistensi tumor.

Blokade jalur yang di mediasi oleh EGFR meningkatkan sensitifitas sel tumor terhadap radiasi dan kemoterapi. Contoh anti EGFR antara lain adalah *nimotuzumab*, yang saat ini digunakan untuk karsinoma sel skuamosa pada kanker kepala leher. *Nimotuzumab* berikatan dengan EGFR, *signaling protein* yang secara normal mengontrol pembelahan sel. Pada keganasan reseptor tersebut terganggu menyebabkan pembelahan sel yang tidak terkontrol, antibodi monoklonal ini memblok EGFR dan menghentikan pembelahan sel yang tidak terkontrol tersebut. Anti EGFR lainnya yang sudah digunakan yaitu *cetuximab* untuk kanker kolon, *erlotinib*, *afatinib*, *brigatinib*, *icotinib* untuk kanker paru. *Cetuximab* bekerja pada domain ekstraseluler dengan menghambat formasi dimer sedangkan *gefitinib* dan *erlotinib* bekerja intraseluler pada tirosin kinase.

## 2. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

VEGF reseptor memegang peranan penting dalam integritas vaskular termasuk angiogenesis dan *endothelial cell survival* melalui aktivitas tirosin kinase. Ekspresi VEGF mengakibatkan proliferasi sel dengan menciptakan *vascular sprout* yang teroganisir ke kapiler. VEGF juga mempromosikan terjadinya angiogenesis melalui pembentukan jaring-jaring vaskular imatur yang hiperpermeable. Ekspresi VEGF meningkat mengikuti radiasi sebagai respons survival dari sel endotel vaskuler sehingga mendukung survival dari tumor.

Reseptor tirosin kinase dan EGFR secara partikular menyebabkan upregulasi dari VEGF sedangkan COX-2 inhibitor membatasi *up-regulasi* VEGF lewat prostaglandin. Radiasi dapat membatasi mobilisasi angiogenesis inhibitor seperti angiostatin, oleh karena itu mengkombinasikan radiasi dengan substansi yang menghambat vaskularisasi dapat merupakan sebuah langkah yang tepat.<sup>6</sup> Contoh anti VEGF antara lain : *bevacizumab* (*avastin*), *ranibizumab* (*Lucentis*), *lapatinib* (*Tykerb*), *sunutinib* (*Sutent*), *Sorafenib* (*Nexavar*), *axitinib* dan *pazopanib*.<sup>6</sup>

## 3. Cyclooxygenase-2 (COX-2)

COX-2 bersifat non-fisiologis, di induksi dari berbagai stimulus inflamasi, mitogen dan karsinogen. Ekspresi COX-2 di up-regulasi pada banyak jenis tumor, termasuk colon, pankreas, prostat, lambung serta tumor kepala leher, dan dihubungkan dengan perilaku tumor yang lebih agresif, penurunan apoptosis, angiogenesis dan prognosa yang buruk pada pasien.<sup>6</sup>

Ekspresi yang selektif dan istimewa dari COX-2 ini pada tumor membuat enzim ini menjadi target potensial untuk terapi kanker. Inhibitor selektif COX-2 seperti celecoxib ataupun rofecoxib dilaporkan dapat meningkatkan respons tumor terhadap kemoterapi dan radiasi pada kanker kolon, payudara, paru dan prostat. Mekanisme peningkatan ini terjadi melalui peningkatan dan induksi apoptosis via *down-regulation* dari bcl-2 atau inaktivasi Akt. Sedangkan inhibisi dari neoangiogenesis tumor berkorelasi dengan penurunan produksi prostaglandin dari tumor.<sup>6,11</sup>

Penggunaan COX-2 inhibitor jangka panjang dapat meningkatkan risiko terjadinya toksisitas kardiovaskular, namun tidak terbukti untuk penggunaan jangka pendek, sehingga penggunaannya dapat dipertimbangkan pada kondisi COX-2 diekspresikan berlebih, hal ini dapat diaplikasikan pada radioterapi karena inhibisi COX-2 tidak berefek pada produksi prostaglandin di jaringan sehat, sehingga membatasi toksisitas pada jaringan sehat.<sup>6</sup>

## Kesimpulan

Terapi terhadap kanker semakin berkembang setiap saatnya. Untuk meningkatkan rasio terapeutik, dipergunakan modalitas kombinasi terapi radiasi dengan penggunaan substansi kimia yang dapat memodifikasi respons radiasi sebagai radiosensitizer, radioprotektor, sensitiser sel hipoksik dan terapi target. Beberapa jenis substansi tersebut telah menjadi standar dalam modalitas terapi kombinasi dengan radiasi, seperti kemoterapi dan radioprotektan amifostine. Beberapa diantaranya sudah mulai digunakan namun belum menjadi standar terapi. Penggunaan substansi kimia tersebut membutuhkan analisa yang cermat dan rasional bagi para klinisi. sehingga *outcome* yang dicapai akan lebih optimal dalam rangka kontrol lokal dan meningkatkan kualitas hidup dengan mempertimbangkan *survival* dengan biaya yang dapat dijangkau.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Edward C.Halperin, David E.Wazer, Carlos A.Perez. The Discipline of Radiation Oncology. Dalam : Carlos A.Perez, Luther W.Brady (ed.) Principles And Practice Of Radiation Oncology. Edisi ke-6. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.6-7
2. Murat Beyzadeoglu,Gokhan Oyzigit, Cuneyt Ebruli. Radiobiology. Dalam : Murat Beyzadeoglu,Gokhan Oyzigit, Cuneyt Ebruli (ed.)Basic Radiation Oncology. Edisi ke-1. New York: Springer; 2010. p.75-80
3. William H. McBride and H. Rodney Withers. Biologic Basis of Radiation Therapy. Dalam : Carlos A.Perez, Luther W.Brady (ed.)Principles And Practice Of Radiation Oncology. Edisi ke-6. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.78-80
4. David M.Brizel. Chemical Modifiers of Radiation Response. Dalam : Carlos A.Perez, Luther W.Brady (ed.) Principles And Practice Of Radiation Oncology. Edisi ke-6. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.611-18
5. Prakash Chinnaiyan, MD, George David Wilson,PhD, Paul M.Harari,MD. Radiotherapy And Chemotherapy. Dalam : Richard T. Hoppe, MD, FACR, FASTRO, Theodore Locke Phillips, MD, FACR, FASTRO , Mack Roach, III, MD, FACR (ed.)Leibel and PhillipsTextbook Of Radiation Oncology. Edisi ke-3. Philadelphia: Saunders; 2010. p.82-92
6. Hak Choy, Rob MacRae, Michael Story. Basic Concept of Chemotherapy and Irradiation Interaction Dalam: Carlos A.Perez, Luther W.Brady (ed.)Principles And Practice Of Radiation Oncology. Edisi ke-6. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.669-85
7. Christoper D.Wiley, James A.Bonner. Interaction of Chemotherapy and Radiation. Dalam: Leonard L. Gunderson, MD, MS, FASTRO, Joel E. Tepper, MD, FASTRO (ed.)Clinical Radiation Oncology. Edisi ke-3. Philadelphia: Saunders; 2012. p.65-75
8. Cameron J.Koch, PhD, Matthew B.Parliament, MD, J.Martin Brown, Dphil, Raul C.Urtasun, MD,FASTRO. Chemical Modifiers Of Radiation Response. Dalam : Richard T. Hoppe, MD, FACR, FASTRO, Theodore Locke Phillips, MD, FACR, FASTRO , Mack Roach, III, MD, FACR (ed.)Leibel and PhillipsTextbook Of Radiation Oncology. Edisi ke-3. Philadelphia: Saunders; 2010. p.55-65
9. Amifostine (Ethyol): pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in vivo. W. J. van der Vijgh, A. E. Korst.Eur J Cancer. 1996; 32A Suppl 4: S26–S30.
10. Rakesh K.Jain, Kevin R.Kozak. Molecular Pathophysiology of Tumors. Dalam : Carlos A.Perez, Luther W.Brady (ed.) Principles And Practice Of Radiation Oncology. Edisi ke-5. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.134
11. Daniel E.Furst, Robert W.Clrich, Shraddha Prakash. Drug Use To Treat Disease Of The Blood, Inflammation, Gout. In: Bertram G.Katzung, Susan B.Masters, Anthony J (eds.)Basic and Clinical Pharmacology. 12th ed. Unites States: McGraw-Hill; 2010. p.640