



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

Perbandingan Protokol Terapi Radiasi pada Glioblastoma Multiforme

Febryono Basuki Raharjo, Nana Supriana

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

Informasi Artikel:

Diterima November 2016

Disetujui Desember 2016

Alamat Korespondensi:

dr. Febryono Basuki Raharjo

E-mail:

ninoraharjo09@gmail.com

Abstrak/Abstract

Peran radioterapi dalam penatalaksanaan Glioblastoma Multiforme (GBM) terus berkembang, mulai dari teknik *Whole Brain Radiotherapy* (WBRT), *3D-Conformal Radiotherapy* (3D-CRT) hingga teknik *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT). Perkembangan teknologi radiodiagnostik *CT-scan* dan MRI juga berkontribusi besar dalam peningkatan akurasi dalam lokalisasi *gross tumor*. Seiring peningkatan teknologi tersebut, penentuan volume target radiasi menjadi hal yang terus menjadi perdebatan dan terdapat beberapa perbedaan panduan protokol deliniasi. Dalam tinjauan pustaka ini, kami akan membandingkan serta mempelajari kelemahan dan keuntungan dari berbagai protokol deliniasi yang ada.

Kata kunci: glioblastoma multiforme, WBRT, 3D-CRT, IMRT, protokol, deliniasi

The role of radiotherapy in Glioblastoma Multiforme (GBM) keeps evolving: from Whole Brain Radiotherapy Technique (WBRT), 3D Conformal Radiotherapy (3D-CRT), until Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT). Technological development in radiodiagnostic i.e. CT-scan and MRI also contributed greatly in improvement of accuracy in gross tumor localisation. In line with those developments, target volume localisation is still a controversial issue, with different delineation protocols. In this review, we will compare and learn either the advantages or the disadvantages of the existing delineation protocols.

Keywords: glioblastoma multiforme, WBRT, 3D-CRT, IMRT, delineation, protocol

Hak Cipta ©2017 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Tumor primer sistem saraf pusat (SSP) diperkirakan menyumbang 21.810 kasus baru yang didiagnosis pada tahun 2008 di Amerika Serikat dan diperkirakan sekitar 13.810 kematian pada tahun yang sama, dengan peningkatan insidens tiap tahunnya sebanyak 1,1%.¹ Sedangkan pada tahun 2010, diperkirakan ditemukan 22.020 kasus baru dan sebanyak 13.140 kematian pada tahun yang sama.² Namun yang menarik adalah laju kematian seiring berjalannya waktu semakin menurun, hal ini terlihat dari laju kesintasan tumor otak primer yang meningkat dari 24% pada tahun 1975 sampai 1977 menjadi 35% pada tahun 1996 s/d 2003.¹ Kemudian dari seluruh tumor primer SSP tersebut, sebanyak 35-45% dari kasus tersebut adalah glioma

derajat tinggi (GDT) atau glioma ganas, dengan hampir 75-85% dari GDT tersebut adalah glioblastoma multiforme (GBM).^{1,2} Data epidemiologi menunjukkan bahwa kasus GBM di Eropa dan Amerika Utara adalah 2-3 kasus per 100.000 dewasa per tahun; dengan laju insidens antara laki – laki dengan perempuan adalah 1,26 : 1.³ Insidens GBM sangat jarang terjadi pada usia kurang dari 20 tahun, tetapi secara dramatis meningkat pada usia setelah 40 tahun.¹ Kemudian insidens GBM lebih tinggi pada ras Kaukasia.³

Glioma derajat tinggi (GDT) dapat tumbuh di bagian manapun dari otak, tidak terkecuali GBM, dan asal munculnya tumor ini masih belum diketahui.² GBM adalah tumor primer pada otak yang berasal dari sel glial, dan merupakan salah satu tumor SSP derajat IV

menurut klasifikasi *World Health Organization* (WHO).³ Sembilan puluh persen dari GBM berkembang secara *de novo* dari sel glial normal yang terjadi akibat beberapa langkah tumorigenesis, sedangkan sisa 10% dari GBM merupakan keganasan sekunder yang berkembang melalui progresi glioma derajat rendah (GDR).^{1,3} Penemuan histopatologi dari GBM termasuk diantaranya *nuclear atypia*, aktivitas mitosis, proliferasi vaskular, dan nekrosis; jika ditemukan tiga dari empat penemuan histopatologi tersebut terpenuhi, maka sudah cukup untuk mendiagnosis GBM.² Glioblastoma multiforme bersifat infiltratif difus, sehingga biasanya melibatkan sebagian besar bagian otak.² Secara MRI memiliki karakteristik berupa *ring-enhancement* di sekitar regio nekrotik sentral disertai edema vasogenik. Standar tatalaksana GBM saat ini untuk kasus baru meliputi pembedahan, dilanjutkan radioterapi dengan kemoterapi ajuvan temozolamide (TMZ) secara bersamaan.^{2,4,5} Radioterapi dalam tatalaksana GBM terus mengalami perkembangan dari tahun ke tahun. Pada awalnya tahun 1970-an teknik *Whole-Brain Radiotherapy* (WBRT) digunakan, kemudian munculnya teknik *Three-dimensional (3D) Conformal Radiotherapy* (3D-CRT) memungkinkan untuk menatalaksana secara *partial-brain* RT dan sampai saat ini beberapa pusat radioterapi mencoba menggunakan teknik *Intensity-Modulated* RT (IMRT).⁴

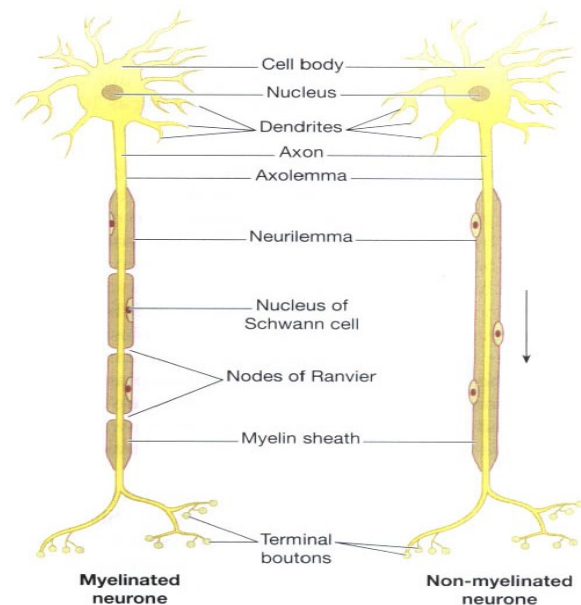
Prognosis untuk pasien GBM adalah buruk, dengan median kesintasan sekitar 14 bulan untuk pasien-pasien tertentu yang dapat menjalani terapi standar.² Karakteristik tumor seperti usia saat diagnosis, histologi tumor dan *Karnofsky Performance Status* (KPS) merupakan prediktor terbaik untuk menilai hasil akhir. Sedangkan ekstensi dari reseksi yang dilakukan, durasi dari gejala neurologis dan respon yang dinilai berdasarkan radiografi juga dianggap sebagai prediktor untuk kesintasan.²

Anatomi dan Pola Penyebaran

Hal yang paling utama dalam perkembangan tatalaksana GBM dengan radioterapi yaitu volume target pada pasien. Hal ini terus menjadi perdebatan ataupun menjadi bahan penelitian terus menerus karena berdasarkan penelitian-penelitian *post-mortem* yang dilakukan telah membuktikan bahwa edema peritumoral memang mengandung sel-sel tumor. Penemuan ini membuat para klinisi berpikir pentingnya menjadikan edema peritumoral sebagai target untuk mencegah terjadinya

kekambuhan. Sebaliknya penelitian-penelitian klinis yang mempelajari pola kekambuhan pada kasus GBM menunjukkan bahwa sebanyak 80-90% kekambuhan terjadi masih berada di dalam target radiasi sebelumnya.^{2,4} Hal ini membuat klinis mulai berpikir untuk mengurangi volume target dalam penatalaksanaan radioterapi pada GBM agar dapat mengurangi toksisitas yang terjadi pada jaringan otak sehat.

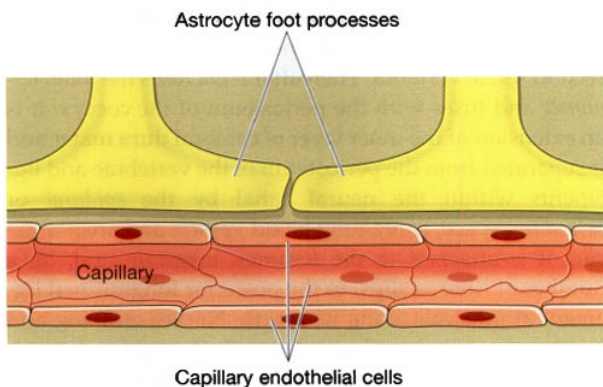
Struktur terkecil dalam sistem saraf adalah neuron. Neuron terdiri dari satu badan sel, satu axon dan dendrit-dendrit (Gambar 1).⁶ Badan sel membentuk *grey matter* dalam sistem saraf pusat dan ditemukan di perifer dari otak dan di tengah dari korda spinalis. Sementara itu, axon dan dendrit yang merupakan perpanjangan dari badan sel, membentuk *white matter* dalam sistem saraf pusat.⁶ Kemudian neuron-neuron pada sistem saraf pusat didukung oleh empat tipe sel glial. Tidak seperti neuron yang tidak dapat melakukan replikasi, sel-sel glial ini dapat melakukan replikasi sepanjang hidup manusia. Sel-sel glial ini adalah astrosit, oligodendrosit, mikroglia dan sel ependimal.⁶



Gambar 1. Struktur Neuron⁶

Astrosit adalah jaringan penunjang utama di sistem saraf pusat. Berbentuk seperti bintang yang memiliki cabang-cabang halus. Sebagian dari cabang ini berbentuk seperti kaki dan menyelimuti pembuluh darah yang berada disekitar astrosit. Lapisan kaki cabang astrosit dan dinding pembuluh darah ini yang kemudian kita kenal sebagai sawar darah otak (*blood brain barrier / BBB*) (gambar 2).⁶ Oligodendrosit berukuran lebih kecil dari astrosit, berada di sebelah dari serabut saraf

bermielin dengan fungsi yang sama persis dengan sel *Schwann* pada saraf perifer.⁶ Berikutnya mikroglia adalah sel yang merupakan turunan dari monosit yang bermigrasi dari darah ke dalam sistem saraf sebelum lahir. Layaknya astrosit, mikroglia berada di sekitar pembuluh darah. Dan yang terakhir adalah sel ependimal, yang berfungsi membentuk lapisan epithelial ventrikel pada otak dan kanalis sentralis korda spinalis.⁶



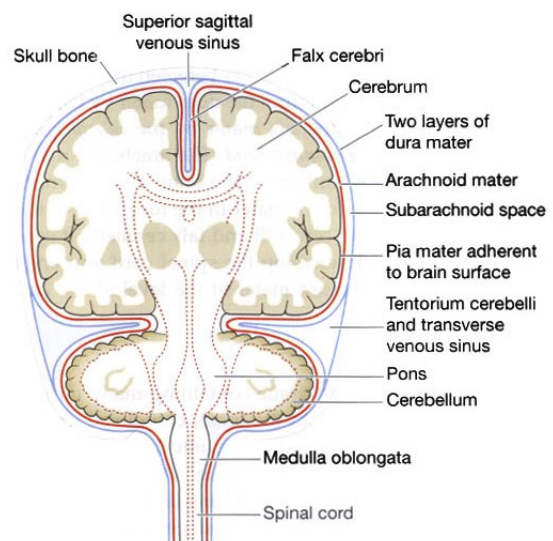
Gambar 2. Sawar darah otak⁶

Otak dan korda spinalis diselubungi oleh tiga lapisan membran yang disebut meninges (gambar 3). Lapisan terluar dinamakan *dura mater*. *Dura mater* terdiri dari dua lapis jaringan fibrosa. Lapisan luar berada di tabula interna dari tulang tengkorak dan lapisan dalam mengikuti bentuk otak yang memberikan proteksi terhadap otak.⁶ Dua lapisan ini secara umum saling berlekatan satu sama lain, kecuali pada daerah dimana lapisan dalam *dura mater* meliuk ke dalam mengikuti permukaan *cerebrum* yang memisahkan kedua hemisfer otak dengan membentuk *falx cerebri*, memisahkan kedua hemisfer *cerebelli* dengan membentuk *falx cerebelli*, dan memisahkan antara *cerebrum* dan *cerebelli* dengan membentuk *tentorium cerebelli*.⁶ Lapisan kedua dinamakan *arachnoid mater*. Suatu membran serosa yang terpisah dengan *dura mater* oleh keberadaan ruang *subdura*. Bentuk *arachnoid mater* mengikuti lapisan dalam *dura mater* sehingga ikut membentuk *falx cerebri*, *falx cerebelli* dan *tentorium cerebelli*.⁶ Dan lapisan terluar dari meninges adalah *pia mater*.

Pia mater adalah jaringan ikat yang mengandung beberapa pembuluh darah kecil. Struktur *pia mater* benar-benar mengikuti bentuk dan tiap liuk dari otak serta. Dan struktur yang memisahkan *pia mater* dengan *arachnoid mater* adalah ruang *subarachnoid* yang di dalamnya terkandung cairan serebrospinal.⁶ Otak disini terbagi dalam beberapa bagian, yaitu *cere-*

brum, batang otak dan *cerebellum*.⁶ Walaupun GBM dapat terjadi pada bagian manapun dari otak, namun karena mayoritas GBM terjadi pada *cerebrum* dan sangat jarang sekali terjadi pada bagian lain dari otak maka dari itu penulis hanya akan membahas *cerebrum*.

Cerebrum terbagi atas dua hemisfer, yaitu hemisfer kanan dan kiri. Seperti yang tampak pada Gambar 3, kedua hemisfer dipisahkan oleh *falx cerebri* pada sisi cranialnya. Namun pada area sentralnya, kedua hemisfer dihubungkan satu sama lain oleh suatu struktur *white matter* yang besar, yaitu *corpus callosum*.⁶



Gambar 3. Lapisan-lapisan meninges⁶

Secara umum, *cerebrum* mengandung *grey matter* dan *white matter*. *Grey matter* berada di area perifer dari *cerebrum* yang, seperti disebutkan sebelumnya, mengandung kumpulan badan sel saraf membentuk *cortex cerebri*.⁶ Seperti yang kita ketahui bahwa *cerebrum* dibagi atas empat lobus, yaitu lobus frontal, parietal, temporal dan oksipital. Dan lobus-lobus tersebut dipisahkan oleh cekungan dalam yang bernama *sulci*. Terdapat tiga buah *sulci*, yaitu *sulcus centralis* yang memisahkan lobus frontal dengan lobus parietal, *sulcus lateralis* yang memisahkan lobus temporal dengan lobus frontal dan sebagian lobus parietal, dan *sulcus parieto-occipital* yang memisahkan lobus parietal dengan lobus oksipital.⁶

Seperti yang disebutkan sebelumnya bahwa sekumpulan badan-badan sel saraf yang disebut juga sebagai *nuclei* membentuk struktur *grey matter*, yang paling banyak ditemui di perifer dari otak. Dan *grey matter* di perifer otak ini membentuk *cortex cerebri*. Namun pada

bagian dalam dari *cerebrum* terdapat sekumpulan-sekumpulan struktur *grey matter* juga, yaitu *basal nuclei*, *thalamus* dan *hypothalamus*.⁶

Radioterapi pada Glioblastoma Multiforme

Pada penyakit GDT, RT merupakan komponen penting dalam tatalaksana. Hal ini sudah berkembang dan diaplikasikan sejak lama. Uji acak yang dilakukan oleh *Brain Tumor Cooperative Group* (BTCG) dan *Scandinavian Glioblastoma Study Group* (SGSG) memberikan bukti bahwa pemberian radiasi eksterna pasca-operasi memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan hanya terapi suportif saja.¹ BTCG 6901 dan 7201 menunjukkan keunggulan dalam kesintasan secara signifikan untuk pasien yang menerima terapi radiasi eksterna dengan dosis 50 s/d 60 Gy dengan *Whole Brain Radiation Therapy* (WBRT) (dosis per-fraksi 2 Gy, 5 hari per-minggu).¹

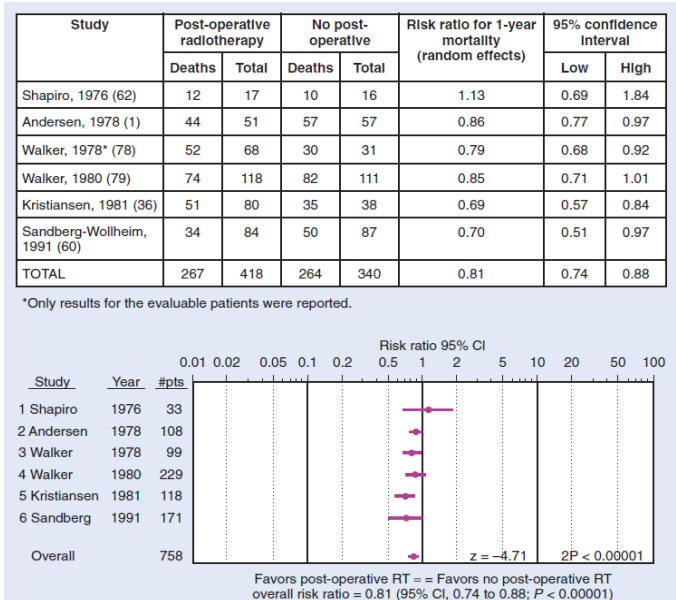
Median kesintasan dari pasien yang menerima radiasi eksterna 60 Gy adalah 2,3 kali lebih panjang dibandingkan kelompok yang tidak menerima radiasi.¹ Kemudian terdapat beberapa uji acak untuk pemberian radiasi pasca operasi pada GDT (Gambar 4). Hasil studi-studi ini ini sangat meyakinkan hingga hampir seluruh pasien GDT perlu menerima radiasi adjuvan.¹ Pemilihan WBRT saat itu karena *computerized tomography* (CT) scan belum diperkenalkan. Pencitraan *neuroradiologic* saat itu belum dapat melokalisasi secara baik *gross tumor* dan ekstensi mikroskopik dari GBM, kemudian glioblastoma diketahui dapat terjadi multi-sentrik, dan resiko kekambuhan jika dilakukan radiasi lokal.⁷ Namun banyak studi setelah itu yang mengindikasikan bahwa pemberian WBRT dengan dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan otak, dengan karakteristik demensia yang tampak sebagai hipodensitas pada CT scan.⁸

Salah satu dari penelitian itu, Marks dkk.,⁹ menyebutkan bahwa berdasarkan otopsi pada pasien GDT yang dilakukan WBRT pascaoperasi, radionekrosis serebral terjadi pada 15% pasien dari 17% pasien yang dilakukan WBRT. Hal ini penting untuk dicermati karena pada dasarnya sel glial dan endotel pada vascular melakukan replikasi dengan lambat, dan berdasarkan penemuan tersebut, para klinisi mulai berpikir untuk mengubah WBRT menjadi *partial-brain radiation therapy* (PBRT). *Brain Tumor Cooperative Group Trial 80-01*⁸ pada tahun 1989, membandingkan pemberian

WBRT total dosis 60 Gy dengan WBRT dosis 43 Gy + booster fokal dosis 17 Gy. WBRT + booster fokal sama efektifnya dengan WBRT saja sampai 60 Gy. Hal ini memberikan keyakinan bahwa mengurangi besar lapangan radiasi pada GBM dapat dilakukan.

Edema Peritumoral

Salah satu alasan masih kontroversinya dan tidak ada protokol yang seragam adalah adanya area mikroskopik dari infiltrasi tumor yang tidak dapat dipastikan, serta perlu atau tidak untuk ditatalaksana dengan tujuan mencegah kekambuhan. Alasan memasukkan edema peritumoral dalam volume target radiasi adalah berdasarkan penelitian *post-mortem* tahun 1980-an yang dipercaya bahwa edema peritumoral mengandung sel-sel tumor dengan konsentrasi tinggi. Penelitian Burger dkk.,^{4,10} tahun 1983, membandingkan distribusi histopatologi dari sel-sel tumor pada GBM dengan pencitraan CT scan dan menemukan bahwa mayoritas jaringan neoplasma terkandung dalam pencitraan yang menyangat kontras dan area peritumoral dengan densitas rendah. Namun perlu diperhatikan bahwa sebagian area densitas rendah tidak mengandung sel-sel neoplasma, sebaliknya terdapat sebagian jaringan otak normal pada pencitraan CT Scan yang mengandung sel-sel tumor.



Gambar 4. Hasil uji-uji acak pemberian radioterapi adjuvan pada GDT¹

Menurut Kelly dkk.,¹¹ melaporkan korelasi antara penemuan histopatologi dan MRI untuk 177 spesimen biopsi dari 39 pasien dengan neoplasma glial. Spesimen

biopsi diambil dari berbagai lokasi yang menyangat kontras dari hasil CT dan MRI, serta area-area hipodens pada parenkim yang mewakili edema atau parenkim yang terinfiltrasi glioma derajat rendah (GDR). Hasilnya adalah MRI sequens T1 yang dibiopsi memberikan hasil laju negatif palsu sebanyak 69% dan MRI T2 memberikan hasil 40%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa edema peritumoral jelas mengandung sel-sel neoplasma bahkan sebagian area otak normal masih terdapat sejumlah sel-sel neoplasma.

Jumlah kasus yang diperiksa dalam studi-studi tersebut memang relatif sedikit dan menurunkan kekuatan statistik yang dihasilkan pada studi-studi tersebut. Namun studi-studi tersebut telah menunjukkan penemuan-penemuan penting bahwa sel-sel tumor terkadang menginfiltrasi atau terkandung di dalam edema peritumoral. Setelah itu muncul studi-studi yang meneliti peran edema peritumoral sebagai faktor prognostik pada pasien glioma.

Schoenegger dkk.,¹² dalam studinya yang meneliti edema peritumoral pada 110 pasien glioblastoma pre-operatif sebagai faktor prognostik yang independen, membagi edema peritumoral pre-operatif menjadi dua yaitu, edema minor (ekstensi terjauh dari tumor <1 cm) dan mayor (ekstensi terjauh dari tumor >1 cm). Hasilnya adalah edema mayor secara signifikan memiliki *overall survival* lebih pendek dibandingkan dengan edema minor.^{4,12}

Pope dkk.,¹³ juga melakukan penelitian hubungan temuan MRI dengan kesintasan pada pasien GDT, dalam analisis univariat yang dilakukan menunjukkan bahwa edema peritumoral, tumor yang tidak menyangat kontras, dan tumor multifokal secara signifikan mempengaruhi kesintasan dan merupakan faktor prognostik yang independen pada pasien GBM. Sedangkan ukuran tumor pre-operatif, lokasi tumor dan ekstensi dari nekrosis tidak signifikan dalam mempengaruhi kesintasan.^{4,13}

Sebaliknya, Iliadis dkk.,¹⁴ dalam penelitiannya yang mirip dengan Pope dkk.,¹³ menyebutkan bahwa volume edema peritumoral dipengaruhi oleh dosis kortikosteroid dan tidak dapat dijadikan sebagai prediktor kesintasan karena ukuran edema dapat berubah-ubah.^{4,14} Dan Ramakrishna dkk., juga melakukan penelitian retrospektif yang serupa, dengan menentukan area yang menyangat kontras pada T1 dianggap sebagai gross

tumor dan area hiperintens pada T2 dianggap sebagai infiltrasi sel-sel tumor. Hasilnya menunjukkan bahwa ukuran dan invasi tumor yang terlihat pada area yang menyangat pada T1 kontras merupakan predictor yang signifikan terhadap kesintasan pasien, sedangkan total area abnormal yang tampak pada gambaran T2 dan rasio T2/T1 tidak berhubungan terhadap kesintasan pasien.⁴

Perlu diingat kembali bahwa studi-studi tersebut yang memperhatikan edema peritumoral sebagai faktor prognostik pada pasien GBM memberikan hasil yang tidak konklusif dan tidak konsisten, hal ini kembali dapat disebabkan oleh besar sampel yang kecil dan bervariasi, serta komposisi edema peritumoral yang sulit diidentifikasi apakah seluruhnya adalah edema vasogenik biasa yang berarti keseluruhan kandungannya adalah cairan ekstraselular atau ada invasi sel-sel tumor dari GBM masih menjadi tantangan untuk diidentifikasi dan mungkin berkontribusi dalam hasil yang tidak konsisten tersebut. Namun secara umum dapat disimpulkan bahwa pada pasien GBM, gambaran area yang menyangat kontras pada T1 MRI adalah jaringan tumor, sel-sel tumor terkadang dapat menginfiltrasi pada area edema peritumoral dan lebih lanjut pada beberapa studi menunjukkan mempengaruhi kesintasan pasien.

Berbagai Protokol Delineasi

Sebagian besar dari GDT adalah *unifocal* pada saat diagnosis, dan seperti yang sudah dibahas sebelumnya sebagian besar kekambuhan terjadi di dalam atau kurang dari 2 cm dalam jarak dengan lokasi awal (tumor bed). Dalam penggunaan WBRT di awal era radiasi eksterna untuk GDT pun diketahui kekambuhan tumor yang terjadi paling sering terjadi di area lokasi awal. Munculnya CT Scan dan *magnetic resonance imaging* (MRI) berkontribusi sangat besar terhadap akurasi dalam lokalisasi *gross* tumor, dan memungkinkan untuk melakukan PBRT dengan pendekatan teknik 3D-CRT. Yang paling berguna dalam penggunaan MRI sebagai pencitraan dalam basis delineasi tumor – tumor SSP adalah sekuens T1 – kontras gadolinium, T2 / *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR).

Pada tumor – tumor SSP, kontras gadolinium yang merembes masuk ke dalam parenkim otak melalui sawar darah otak yang rusak.² Kemudian sifat paramagnetik dari gadolinium yang menghasilkan sinyal hiperintens pada sekuens T1 – kontras, dengan kata lain

memberikan gambaran yang baik terhadap anatomi atau struktur yang menyangat kontras khususnya tumor *gross*.² Sedangkan gambaran T2 dan FLAIR lebih sensitif untuk mendeteksi edema dan tumor – tumor yang infiltratif.² Teknik 3D-CRT memungkinkan untuk mengurangi volume radiasi pada otak lebih kecil lagi dan mengurangi neurotoksisitas. Penggunaan fitur *co-registration* dari MRI pre- dan pasca-operasi pada CT *planning* biasa digunakan untuk melakukan teknik 3D-CRT, khususnya sangat membantu dalam penentuan volume-volume target.

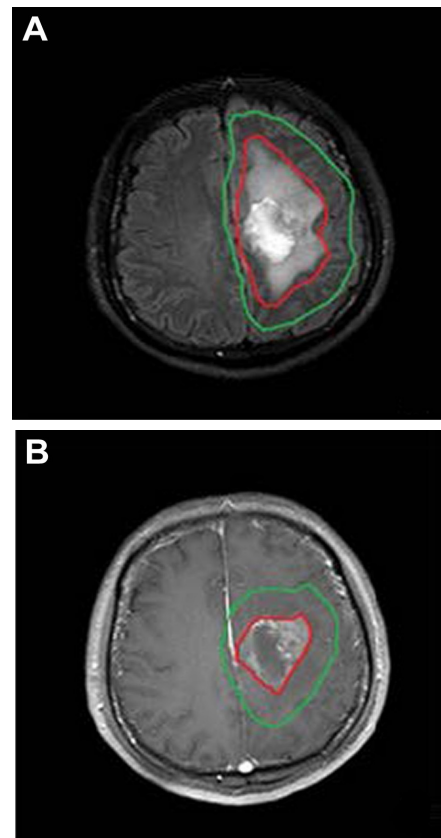
Gross Tumor Volume (GTV) merepresentasikan rekonstruksi 3-dimensi dari lokasi lesi tumor, dengan bantuan *co-registration* dari MRI pre- dan pasca-operasi dengan CT *planning* dapat memberikan gambaran yang baik untuk menentukan GTV secara lebih akurat. Kemudian *Clinical Target Volume* (CTV), hingga saat ini masih menjadi perdebatan dan masih berbeda-beda antar grup atau pusat radioterapi. *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 0825^{4,15} yang menyarankan untuk melakukan dua fase tatalaksana dengan dosis total 60 Gy dengan *Clinical Target Volume* (CTV) pada fase pertama biasanya memasukkan edema peritumoral ditambah jarak 2 cm, dilanjutkan dengan lapangan booster yaitu residu tumor ditambah jarak 2 cm. Sebaliknya, *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) menyarankan untuk melakukan satu fase tatalaksana saja dengan jarak dosisimetrik disekitar tumor (dievaluasi dengan MRI T1-kontras) 2-3 cm, karena 80-90% kegagalan radiasi / kekambuhan terjadi dalam jarak tersebut.⁴ Kemudian *University of Texas MD Anderson Cancer Center* menggunakan protokol yang mereka buat sendiri yaitu jarak 2 cm dari *gross tumor volume* (GTV), berisi rongga operasi dan residu tumor yang menyangat kontras namun meninggalkan edema.⁴ Dan sejak tahun 2004, beberapa uji dari konsorsium *New Approaches to Brain Tumor Therapy* (NABTT) telah menggunakan jarak 5 mm untuk mendelineasi CTV dalam tatalaksana GBM.⁴

a. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0825

Untuk RTOG 0825 diperbolehkan menggunakan teknik 3D-CRT dan teknik IMRT, dengan 2 Gy/ fraksi diberikan 5 hari dalam seminggu dengan total dosis 60 Gy selama kurang lebih 6 minggu. Dosis yang diberikan harus mencakup setidaknya 95% PTV menerima 100% preskripsi dosis. Harus diberikan dengan pesawat *Megavoltage* (MV) dengan energi foton minimum 6 MV. Penggunaan elektron, ion partikel, dan booster

implan tidak diperbolehkan. Dalam hal *positioning* dan imobilisasi tidak ada yang khusus, layaknya yang dilakukan pada radiasi tumor-tumor otak lainnya.¹⁵

Penentuan volume target dari RTOG 0825 ini berdasarkan MRI pasca-operasi. Untuk GTV1 didefinisikan sebagai abnormalitas yang tampak pada T2 atau FLAIR pada MRI pasca-operasi, termasuk rongga operasi. Kemudian CTV1 adalah GTV1 ditambah jarak 2 cm. Jika edema peritumoral tidak tampak, maka PTV1 harus mencakup seluruh lesi menyangat kontras (dan harus memasukkan rongga operasi) ditambah jarak 2,5 cm. Kemudian volume CTV1 dapat dikurangi s/d 0,5 cm jika terdapat *barrier* alami disekitarnya seperti tengkorak, ventrikel, falx serebri dan lain-lain, serta untuk memungkinkan menghindari nervus optik dan kiasma optik.



Gambar 5. Gambaran delineasi pasien GBM dengan protokol RTOG (A) fase pertama, (B) fase kedua⁴

PTV1 secara umum adalah penambahan jarak 3 – 5 mm dari CTV1, hal ini tergantung dari keputusan masing-masing center radioterapi dimana hal ini dipengaruhi variasi set-up dan *reproducibility* (Gambar 5A). PTV pada dasarnya tidak diperbolehkan untuk

dikurangi besar volumenya walaupun karena ada *Organ at risk* (OAR). Walaupun begitu OAR harus tetap didefinisikan, begitu juga dengan *planning risk volume* (PRV) untuk setiap OAR. PRV adalah OAR ditambah jarak 3 mm. Jika memang PTV berdekatan dengan OAR, maka dosis PTV yang bersinggungan dengan OAR tidak boleh dibatasi. Dengan demikian dibuatlah struktur baru yaitu $PTV_{overlap}$ yang didefinisikan sebagai PTV yang tumpang tindih dengan PRV.¹⁵

Kemudian untuk fase kedua GTV2 didefinisikan sebagai abnormalitas yang menyangat kontras pada T1 pada MRI pasca-operasi dan termasuk rongga operasi. Kemudian CTV2 adalah GTV2 ditambah jarak 2 cm. Layaknya CTV1, CTV2 dapat dikurangi s/d 0,5 cm jika terdapat *barrier* alami disekitarnya seperti tengkorak, ventrikel, falx serebri dan lain-lain, serta untuk memungkinkan menghindari nervus optik dan kiasma optik. PTV2 adalah CTV2 ditambah jarak 3 – 5 mm (Gambar 5B).¹⁵

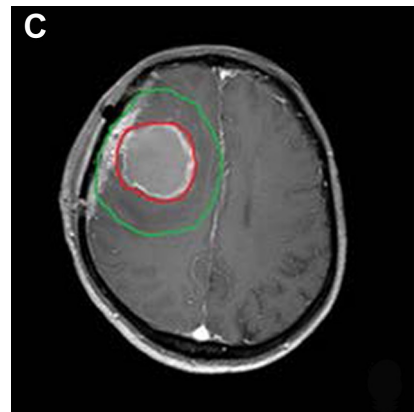
Untuk fase pertama dilakukan terapi dengan dosis 46 Gy dalam 23 fraksi. Setelah 46 Gy, dilanjutkan dengan fase kedua dengan dosis 14 Gy (total dosis s/d 60 Gy). Per protokol, diharuskan setidaknya-tidaknya 95% dari PTV2 mencakup 60 Gy dan 99% dari PTV2 mencakup 54 Gy. Namun demikian masih ada variasi yang dapat diterima yaitu, setidaknya-tidaknya 90% PTV2 mencakup 60 Gy dan 97% mencakup 54 Gy.¹⁵

b. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

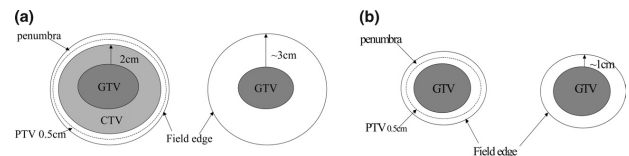
Untuk protokol EORTC menggunakan teknik 3D-CRT dengan preskripsi dosis 60 Gy diberikan dalam 6 minggu (2 Gy per fraksi, 5 hari seminggu). Kemudian dalam menentukan volume targetnya menggunakan pencitraan MRI yang dilakukan *co-registration* ke dalam CT planning pasien tersebut. Pencitraan MRI yang digunakan adalah MRI pasca-operasi khususnya sekuen T1-kontras. Diberikan dengan pesawat MV dengan energi foton minimal 6 MV. Sama dengan RTOG 0825, tidak ada yang khusus dalam hal *positioning* dan imobilisasi.¹⁶

Delineasi volume target untuk protokol EORTC berdasarkan pencitraan MRI T1-kontras. Untuk GTV didefinisikan sebagai rongga operasi dan residu tumor yang menyangat kontras pada MRI T1-kontras serta tidak menghiraukan edema apapun. Kemudian penambahan jarak dari GTV sebanyak 2-3 cm

membentuk struktur CTV. Dari CTV untuk membentuk struktur PTV diberi jarak 5 mm (Gambar 6).¹



Gambar 6. Gambaran delineasi dengan protokol EORTC⁴



Gambar 7. Gambaran delineasi dengan protokol MDACC, New Approaches to Brain Tumor Therapy¹⁷

c. University of Texas M.D. Anderson Cancer Center (MDACC)

Untuk protokol MDACC menggunakan teknik 3D-CRT saja, dengan preskripsi dosis 50 Gy diberikan dalam 25 fraksi kepada CTV dan booster kepada GTV sebanyak 10 Gy dalam 5 fraksi (2 Gy per fraksi, 5 hari seminggu). Kemudian dalam menentukan volume targetnya menggunakan pencitraan MRI yang dilakukan *co-registration* ke dalam CT planning pasien tersebut. Pencitraan MRI yang digunakan adalah MRI pasca-operasi. Harus diberikan dengan pesawat MV dengan energi foton antara 6 – 18 MV. Dalam hal *positioning* dan imobilisasi tidak ada yang khusus, layaknya yang dilakukan pada radiasi tumor-tumor otak lainnya.¹⁷

Delineasi volume target untuk protokol MDACC ini adalah menggunakan MRI T1-kontras. Untuk GTV didefinisikan sebagai rongga operasi dan residu tumor yang menyangat kontras pada MRI T1-kontras serta tidak menghiraukan edema apapun. Kemudian CTV adalah GTV ditambah jarak 2 cm. Selanjutnya penambahan jarak 5 mm dari CTV dan GTV membentuk struktur PTV dan PTV boost secara berurutan.¹⁷

Untuk protokol NABTT diperbolehkan menggunakan teknik 3D-CRT dan teknik IMRT, dengan pemberian dosis 2 Gy/ fraksi diberikan 5 hari dalam seminggu,

total dosis 60 Gy selama kurang lebih 6 minggu. Dalam hal positioning dan imobilisasi tidak ada yang khusus, layaknya yang dilakukan pada radiasi tumor-tumor otak lainnya. Dilakukan co-registration MRI pasca-operasi terhadap CT planning, baik sekuens T1-kontras, T2 maupun FLAIR.¹⁸

Layaknya protokol RTOG, NABTT juga menggunakan dua fase. Dalam menentukan volume target pada fase pertama digunakan sekuens T2 atau FLAIR. Untuk GTV1 didefinisikan sebagai semua abnormalitas atau penampakan yang hiperintens pada sekuens T2 atau FLAIR. Kemudian CTV1 didefinisikan sebagai penambahan jarak 0,5 cm dari GTV1 secara isotropis, dan disesuaikan dengan *barrier* anatomis seperti yang tertera pada protokol RTOG di atas. Setelah itu, ditambahkan jarak 0,3 – 0,5 cm dari CTV1 untuk kemudian dibuat PTV1. Sedangkan untuk fase kedua, dalam penentuan volume target menggunakan pencitraan MRI pasca-operasi dengan sekuens T1-kontras. Untuk GTV2 didefinisikan sebagai rongga operasi dan sisa tumor yang menyangat pada sekuens T1-kontras. Kemudian untuk pembentukan struktur CTV2 dan PTV2 sama seperti CTV1 dan PTV1. Untuk fase pertama dilakukan terapi dengan dosis 46 Gy dalam 23 fraksi. Setelah 46 Gy, dilanjutkan dengan fase kedua dengan dosis 14 Gy (total dosis s/d 60 Gy).¹⁸

Pola Penyebaran dan Kekambuhan Glioblastoma Multiforme

Glioma derajat tinggi termasuk GBM dapat muncul secara cepat di dalam parenkim otak. GBM merupakan tumor yang bersifat infiltratif secara berdifusi.² GBM diperkirakan muncul dari sel-sel glial yang berarti berada di *white matter* dan distribusinya sangat tergantung kepada besarnya *white matter* di regio GBM tersebut.^{1,2} Berdasarkan hal tersebut, maka secara anatomi GBM yang berada pada letak tinggi di *cerebrum* tidak dapat menyeberang ke hemisfer *cerebrum* sebelahnya karena tertahan oleh *falx cerebri* namun pada GBM yang berada pada *cerebrum* sisi dalam dapat menyeberang ke hemisfer *cerebrum* sebelahnya melalui *corpus callosum* karena secara anatomi *corpus callosum* berisi *white matter*.^{1,2,6} Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa GBM dapat bergerak ke segala arah secara berdifusi mengikuti *white matter*. Yang dapat menghalangi gerak penyebaran dari GBM adalah meninges (dalam hal ini *falx cerebri* dan *tentorium cerebelli*), tulang kalvaria (jarang dapat mendestruksi tu-

lang). Kemudian diketahui bahwa GBM berkembang secara cepat, bahkan terkadang lebih cepat dari suplai darah sehingga seringkali bagian tengah dari GBM menjadi nekrosis dan tampak pada gambaran pencitraan.¹ Dan metastasis ekstrakranial baik melalui penyebaran hematogen atau limfogen sangat jarang. Glioma multisentrik terjadi pada <5% pasien glioma. Penyebaran yang terjadi melalui jalur *seeding* pada cairan serebrospinal terjadi sekitar 10% kasus.¹

Selain itu perlu untuk diketahui juga bagaimana jika GBM setelah diterapi mengalami kekambuhan. Bagaimana pola kekambuhan dari GBM tersebut menjelaskan beberapa *guidelines* dalam hal delineasi radio-terapi kasus GBM masih beragam dan memiliki argument serta pertimbangan masing-masing yang cukup kuat.

Pope dkk.,¹⁹ melakukan analisis retrospektif pola progresi atau kekambuhan pada 167 pasien GBM rekuren yang ditatalaksana dengan BEV dengan atau tanpa irinocetan. Analisis ini dilakukan dengan membandingkan pola kekambuhan pada dua poin waktu. Yang pertama adalah saat *baseline* yang didefinisikan sebagai setelah dilakukan terapi inisial pasca operasi dengan kemoradiasi RT/TMZ dan sebelum inisiasi BEV. Poin waktu yang kedua adalah saat kekambuhan kedua yaitu setelah terapi BEV. Kemudian dari dua poin waktu tersebut, terdapat empat pola penyakit secara pencitraan dinilai. Tumor lokal baik menyangat kontras atau tidak, didefinisikan sebagai *unifocal*. Termasuk jika terdapat lesi yang berdampingan dalam area *primary site* (≤ 3 cm jarak dari lesi tumor primer atau rongga operasi). *Distant* didefinisikan sebagai lesi kedua (baik menyangat kontras atau tidak) yang tidak berdampingan namun masih di dalam area *primary site*. Kemudian yang didefinisikan sebagai *multifocal* adalah terdapat tiga lesi atau lebih (baik menyangat kontras atau tidak) yang tidak berdampingan yang masih berada di dalam area *primary site*, serta penyebaran ke cairan serebrospinal atau penyebaran leptomeningeal masuk ke dalam *multifocal*. Dan yang terakhir yang didefinisikan sebagai *diffuse* adalah lesi (baik menyangat kontras atau tidak) yang meluas lebih dari jarak 3 cm dari *primary site*. Hasilnya adalah 72% pasien bermanifestasi sebagai penyakit *unifocal* pada saat *baseline*, 17% pasien bermanifestasi sebagai penyakit *diffuse*, 2,4% sebagai *distant* dan 8% sebagai *multifocal*. Kemudian saat rekuren didapatkan hasilnya adalah 82% pasien tidak mengalami perubahan pola penyakit atau pola kekambuhan.

Tabel 1. Kekurangan dan kelebihan berbagai protokol deliniasi volume target GBM

Studi / Protokol	Dosis	GTV	CTV	PTV	Kelebihan	Kekurangan
RTOG 0825	PTV _{inisial} : 46/2 Gy PTV _{boost} : 14/2 Gy	GTV _{inisial} : abnormalitas pada T2/FLAIR pada MRI pasca-operasi, termasuk rongga operasi GTV _{boost} : abnormalitas menyangat kontras pada T1 MRI pasca-operasi dan rongga operasi	CTV _{inisial} : GTV _{inisial} + 2-2,5 cm CTV _{boost} : GTV _{boost} + 2 cm	PTV _{inisial} : CTV _{inisial} + 3-5 mm PTV _{boost} : CTV _{boost} + 3-5 mm	Seluruh daerah tumor subklinis masuk	Area radiasi paling luas; risiko terjadi gangguan neurokognitif
EORTC	60/2 Gy	abnormalitas menyangat kontras pada T1 MRI pasca-operasi dan rongga operasi	GTV + 2-3 cm	CTV + 5 mm	Area radiasi kecil; mengurangi kemungkinan toksisitas; hanya satu fase	Hanya tumor gross yang diradiasi
MDACC	PTV _{inisial} : 50/2 Gy PTV _{boost} : 10/2 Gy	abnormalitas menyangat kontras pada T1 MRI pasca-operasi dan rongga operasi	GTV + 2 cm	PTV _{inisial} : CTV + 5 mm PTV _{boost} : GTV + 5 mm	Area radiasi kecil (< EORTC); mengurangi kemungkinan toksisitas	Hanya tumor gross yang diradiasi; dua fase
NABTT	PTV _{inisial} : 46/2 Gy PTV _{boost} : 14/2 Gy	GTV _{inisial} : abnormalitas pada T2/FLAIR pada MRI pasca-operasi, termasuk rongga operasi GTV _{boost} : abnormalitas menyangat kontras pada T1 MRI pasca-operasi dan rongga operasi	CTV _{inisial} : GTV _{inisial} + 5 mm CTV _{boost} : GTV _{boost} + 5 mm	PTV _{inisial} : CTV _{inisial} + 3-5 mm PTV _{boost} : CTV _{boost} + 3-5 mm	Seluruh daerah tumor subklinis masuk	Area radiasi paling luas; risiko terjadi gangguan neurokognitif; dua fase

Hanya 11 pasien yang berasal dari grup penyakit *unifocal* saat *baseline* yang berubah menjadi *diffuse*.

Chamberlain dkk.,²⁰ melakukan analisa secara retrospektif terhadap pola gambaran radiologik kepada 80 pasien dengan GBM supratentorial pada saat diagnosis, kekambuhan pertama, kekambuhan kedua dan kekambuhan ketiga. Gambaran MRI yang didapat sebelum dilakukan tindakan pembedahan dianggap sebagai gambaran MRI saat diagnosis, dan semua gambaran MRI yang didapat setelah tindakan radioterapi dianggap sebagai gambaran MRI saat kekambuhan. Yang dianggap sebagai kekambuhan pertama adalah progresi yang terjadi pada tumor setelah terapi inisial pasca pembedahan dengan kemoradiasi (radioterapi + temozolomide) namun sebelum inisiasi terapi *salvage* dengan agen tunggal bevacizumab (BEV). Sedangkan kekambuhan kedua adalah progresi setelah inisiasi BEV dan sebelum inisiasi terapi alternatif. Terapi alternatif termasuk di antaranya adalah kemoterapi sitotoksik, BEV plus kemoterapi sitotoksik atau suatu uji investigasional. Dan yang dianggap kekambuhan ketiga adalah progresi pada tumor yang terjadi setelah inisiasi dari salah satu terapi alternatif yang disebutkan di atas. Analisis ini juga menggunakan kriteria yang digunakan

Pope dkk.,¹⁹ dalam mendefinisikan pola penyakit atau pola kekambuhan.

Saat diagnosis, sebanyak 87,5% (70/80) pasien menunjukkan penyakit *unifocal*, 6,25% (5/80) pasien dengan penyakit *distant*, 3,75% (3/80) pasien dengan penyakit *multifocal*, dan 2,5% (2/80) pasien dengan penyakit *diffuse* berdasarkan pemeriksaan MRI. Pada saat kekambuhan pertama, sebanyak 80% (64/80) pasien menunjukkan penyakit *unifocal*, 7,5% (6/80) pasien dengan penyakit *distant*, 6,25% (5/80) pasien dengan penyakit *multifocal*, dan 6,25% (5/80) pasien dengan penyakit *diffuse* berdasarkan pemeriksaan MRI pasca dilakukan RT/TMZ dan sebelum inisiasi BEV. Kemudian pada saat kekambuhan kedua, sebanyak 71,25% (57/80) pasien menunjukkan penyakit *unifocal*, 8,75% (7/80) pasien dengan penyakit *distant*, 8,75% (7/80) pasien dengan penyakit *multifocal* (2/7 pasien dengan penyebaran cairan serebrospinal), dan 11,25% (9/80) pasien dengan penyakit *diffuse* berdasarkan pemeriksaan MRI pasca terapi BEV. Dan pada kekambuhan ketiga dengan 57 sisa pasien yang dapat dinilai, sebanyak 71,25% (41/57) pasien menunjukkan penyakit *unifocal*, 7,0% (4/57) pasien dengan penyakit *distant*, 7,0% (4/57) pasien dengan penyakit *multifocal*,

dan 14% (8/57) pasien dengan penyakit *diffuse* berdasarkan pemeriksaan MRI.

Hochberg dan Pruitt⁷ melakukan tinjauan catatan autopsi dari 35 pasien GBM yang terkonfirmasi dengan diagnosis autopsy, menemukan bahwa sebanyak 82% (29/35 pasien) kekambuhan terjadi di dalam jarak 2 cm dari tumor bed. Tidak ditemukan infiltrasi ke meninges atau system ventrikel dan lesi multisentris dari pemeriksaan mikroskopik.

Hasil penemuan Hochberg dan Pruitt⁷ tersebut divalidasi oleh Wallner dkk.,^{4,21} yang menemukan 78% pasien dengan astrositoma anaplastic dan GBM yang kekambuhan *unifocal* terjadi dalam jarak 2 cm dari tumor bed awal (tepi tumor preoperatif yang menyangat kontras pada CT scan). Dan bahkan 56%nya terjadi pada jarak 1 cm dari jarak tumor awal. Kemudian Wallner dkk.,²¹ menyimpulkan bahwa luasnya edema peritumoral dihubungkan dengan berkurangnya jarak pergeseran antara tumor awal dengan tumor rekuren. Kemudian semakin besar ukuran tumor memiliki kemungkinan yang lebih kecil untuk kambuh jauh dari lokasi tumor awal dibandingkan dengan ukuran tumor yang kecil.

Keempat analisis tersebut menggunakan kriteria yang sama dalam penilaian pola penyakit atau kekambuhan dari pasien-pasien GBM dan keempat analisis tersebut memberikan hasil yang kurang lebih sama. Hal yang perlu diperhatikan adalah bahwa kemungkinan GBM untuk kambuh sangat tinggi, namun hanya sedikit dan kecil kemungkinan untuk GBM yang kambuh tersebut berubah dari lokal menjadi non-lokal.

Selain itu terdapat beberapa kelompok studi yang menggunakan kriteria lain dalam menilai pola kekambuhan pada pasien GBM yang dilakukan radioterapi adjuvan pasca-operasi. Lee dkk.,^{4,22} melakukan analisis terhadap 36 pasien dengan GDT yang ditatalaksana dengan radiasi saja s/d dosis 70 – 80 Gy menggunakan teknik 3D-CRT. Pola rekurensi dibagi menjadi beberapa kategori: 1.) “*central*”, jika 95% atau lebih dari volume kekambuhan tumor (Vrecur) berada didalam isodosi D95; 2.) “*infield*”, jika 80% atau lebih dari Vrecur berada di dalam isodosi D95; 3.) “*marginal*”, jika antara 20% - 80% dari Vrecur berada di dalam isodosi D95; 4.) “*outwith*”, jika 20% dari Vrecur berada di dalam isodosi D95. Mereka menemukan bahwa sebanyak

89% kekambuhan menunjukkan pola kekambuhan berupa *central* (72%, 26/36 kekambuhan) atau *infield* (17%, 6/36 kekambuhan), serta hanya 3/36 (8%) kekambuhan yang berupa *marginal* dan 1/36 (3%) kekambuhan yang berupa *outwith*.

Berikutnya Chang dkk.,¹⁷ melaporkan pola kekambuhan yang serupa dengan penelitian Lee dkk.,²² pada 48 pasien dengan GBM saat membandingkan *planning* radiasi dengan protokol MDACC dengan protokol RTOG. Mereka menunjukkan bahwa 90% (43/48) kekambuhan menunjukkan pola *central* (83%, 40/48 kekambuhan) atau *infield* (6,25%, 3/48 kekambuhan). Sedangkan sisa lima kekambuhan, dimana tiga diantaranya adalah *marginal* (6,25%, 3/48 kekambuhan) dan dua di antaranya adalah *distant* (4,17%, 2/48 kekambuhan), gagal untuk tercakup di dalam isodosi 46 Gy walaupun dicoba dengan menggunakan protokol RTOG dimana memasukkan volume edema peritumoral. Selain itu Minniti dkk.,²³ membandingkan pola kekambuhan pada 105 pasien yang menjalani operasi kemudian dilanjutkan dengan radiasi yang menggunakan *planning* protokol EORTC, dimana pada protokol tersebut dalam CTVnya memasukkan rongga operasi, residu tumor yang tampak pada MRI T1 – kontras ditambah dengan jarak 2 cm, dan PTV yaitu memasukkan CTV dan ditambahkan jarak 3 mm. Setelah kekambuhan dikonfirmasi, sebuah *planning* secara teoritis dibuat dengan protokol RTOG untuk semua pasien kambuh. Kemudian analisis yang sama seperti yang dilakukan oleh Chang dkk., Hasil analisis tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal pola kekambuhan di antara kedua protokol *planning* tersebut. Namun, dalam analisis dosimetrik menunjukkan median persentase volume otak normal yang terkena radiasi dosis tinggi secara signifikan lebih kecil dengan menggunakan protokol EORTC dibandingkan RTOG.

Data – data tersebut memberikan bukti dan rasa kepastian untuk mendukung *planning* berdasarkan rongga operasi dan residu tumor yang tampak pada MRI T1 – kontras pasca operasi dengan jarak 2 cm seperti protokol EORTC dibandingkan dengan memasukkan edema peritumoral ditambah dengan jarak 2 cm seperti protokol RTOG. Selain itu RT dengan jarak terbatas secara signifikan menurunkan volume otak normal yang terkena radiasi dosis tinggi, tanpa meningkatkan risiko terjadinya kekambuhan pola *marginal*. Kemudian dengan adanya penemuan – penemuan tersebut memicu

penelitian – penelitian lebih lanjut penggunaan RT dengan jarak terbatas dalam penggunaan sebagai standar terapi GBM bersamaan dengan kemoterapi konkuren.

McDonald dkk.,¹⁸ melakukan analisis pola kekambuhan tumor pada 62 pasien dengan GBM yang ditatalaksana dengan RT dengan jarak terbatas dan kemoterapi konkuren pasca-operasi. Pada penelitian ini menggunakan *planning* dua fase. Fase pertama adalah dengan CTV mencakup abnormalitas pada MRI T2 pasca operasi dengan ditambah median jarak sebanyak 0,7 cm. Kemudian dilanjutkan dengan *booster* CTV mencakup rongga operasi dan residu tumor yang tampak pada MRI T1 – kontras ditambah dengan jarak 0,5 cm. PTV masing – masing CTV adalah tambahan jarak 0,3 s/d 0,5 cm. Dosis pada fase awal adalah 46 – 54 Gy, dilanjutkan dengan *booster* s/d dosis 60 Gy. Seiring berjalannya waktu dan dilakukannya *follow-up*, terjadi kekambuhan yang tampak secara radiologic pada 43 dari 62 pasien. Pencitraan yang dapat dilakukan analisis sebanyak 41 pasien. Sebanyak 38 kekambuhan (93%) terjadi dengan pola kekambuhan *central* atau *infield*, sedangkan dua kekambuhan (5%) terjadi di *marginal* dan satu (2%) kekambuhan terjadi di *distant* secara relatif terhadap isodosis 60 Gy.

McDonald dkk.,¹⁸ menyimpulkan bahwa PTV_{boost} dengan jarak 1 cm atau kurang tidak menunjukkan meningkatkan risiko terjadinya kekambuhan pola *marginal* dan/atau *distant*.

Dobelbower dkk.,⁴ melakukan analisis pola kekambuhan pada pasien dengan GBM yang dilakukan RT dan kemoterapi konkuren dengan TMZ. Radioterapi diberikan dengan *planning* seperti protokol RTOG, namun hanya diberi jarak 1 cm untuk CTV. Hasil menunjukkan bahwa semua pasien menunjukkan pola kekambuhan pada lokasi primer, baik *infield* maupun *marginal*. Sebanyak 18 pasien (90%) menunjukkan kekambuhan *infield*, dua pasien (10%) menunjukkan kekambuhan *marginal* dan empat pasien (20%) menunjukkan kekambuhan *distant* (tampak sebagai lesi satelit yang lokasinya di luar kurva isodosis 95%). Penelitian – penelitian ini menunjukkan bahwa mendelineasi GTV berdasarkan edema peritumora masih memungkinkan untuk mengurangi jarak terhadap PTV menjadi 1 cm atau kurang. Volume otak normal yang terkena radiasi dipercaya menjadi faktor penting dalam pembentukan neurotoksisitas,

walaupun data klinis mengenai hal ini masih jarang.⁴ Berdasarkan semua bukti – bukti tersebut, lapangan RT yang lebih kecil menjadi lebih tepat untuk digunakan dibandingkan dengan lapangan RT yang besar, dengan pertimbangan mengurangi risiko terjadinya gangguan neurologis jangka panjang terutama pada pasien dengan edema peritumoral yang besar. Pada penyintas jangka panjang, fungsi neurokognitif sangat mungkin dipengaruhi oleh RT yang dilakukan, hal ini karena efek yang terjadi dalam neurogenesis pada hipokampus. Zhao dkk.,⁴ menyatakan bahwa ada baiknya dalam delineasi pasien GBM yang bersebelahan dengan hipokampus, maka dapat dilakukan *hippocampal sparing* pada kasus tersebut. Namun hal ini belum didukung oleh uji klinis.

Berdasarkan analisis pola kekambuhan yang sudah dipaparkan sebelumnya di atas, hampir semua kekambuhan terjadi di dalam jarak 2 cm dari rongga operasi atau residu tumor. Lokasi utama dalam pola kekambuhan adalah *infield*, namun sebagian pasien mengalami kekambuhan *marginal* dan sedikit terjadi kekambuhan *distant*. Jika data-data ini diambil sebagai pertimbangan klinis, maka dapat disimpulkan bahwa lebih cocok atau lebih baik untuk melakukan delineasi GTV berdasarkan MRI T1-kontras pascaoperasi, dan menganggap edema peritumoral sebagai lesi subklinis. Penentuan CTV adalah berdasarkan GTV dan diberi jarak 2 cm.

Faktor Prognostik

Perilaku biologis untuk masing – masing pasien dengan GBM adalah berbeda, menghasilkan respon terhadap terapi yang berbeda – beda pula. Pada saat delineasi volume target untuk radiasi, perilaku biologis yang berbeda – beda inilah yang harus diperhitungkan. Terdapat beberapa faktor yang diketahui berhubungan dengan hasil akhir klinis pasien dengan GBM. Beberapa yang paling berperan adalah *karnofsky performance status* (KPS), usia, ekstensi dari operasi, radiasi pasca-operasi dan faktor – faktor histopatologi.⁴

a. Karakteristik histopatologi

Temuan histopatologi merupakan salah satu faktor prognostik penting untuk pasien dengan GBM, yang dianggap setara dengan usia dan KPS. Salah satu dasar utama dalam penentuan derajat dari suatu glioma adalah indeks proliferasi, yang merupakan prediktor independen dalam kesintasan dari GBM. Ki-67 adalah

marker proliferasi paling baik yang dapat digunakan untuk menentukan fraksi pertumbuhan untuk suatu populasi sel.⁴ Dalam pemeriksaan imunohistokimia, kadar Ki-67 yang tinggi dihubungkan dengan *overall survival* yang lebih pendek dan *progression-free survival* yang lebih pendek juga.⁴

Komposisi sel dan jaringan dari tumor juga mempengaruhi kesintasan pasien dengan GBM: perubahan fibrokistik, kalsifikasi dan diferensiasi astrositik di dalam tumor merupakan prediktor hasil akhir yang lebih baik, sedangkan nekrosis dihubungkan dengan prognosis yang buruk.⁴ Beberapa penelitian melaporkan bahwa sebuah promotor metilasi O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) meningkatkan kesintasan pada pasien dengan glioma yang ditatalaksana dengan agen alkylating. Pada studi yang dilakukan oleh Dunn dkk.,⁴ promotor MGMT 58 kasus dari 109 kasus (53,2%) ditemukan secara signifikan termetilasi (didefinisikan sebagai metilasi $\geq 9\%$).

Metilasi dari promotor MGMT secara signifikan sangat berhubungan dengan *progression-free survival* dan *overall survival* yang memanjang. Median *overall survival* adalah 16,8 bulan dengan kesintasan 2 tahun sebanyak 35,2% untuk kasus yang termetilasi, dibandingkan dengan 11,1 bulan dan 0% untuk kasus yang termetilasi.

Pasien dengan tingkat metilasi yang tinggi ($>35\%$) memiliki *overall survival* yang terpanjang (median 26,2 bulan) dengan kesintasan 2 tahun sebanyak 59,7%. Sedangkan pasien dengan metilasi medium ($>20\%$ sampai $\leq 5\%$) memiliki kesintasan 2 tahun sebanyak 34,2% dan pasien dengan metilasi kecil ($\geq 9\%$ sampai $\leq 20\%$) memiliki kesintasan 2 tahun sebanyak 13,3%. Hegi dkk.,⁴ melaporkan berdasarkan evaluasi dari 206 tumor, sebanyak 92 (44,7%) dapat dideteksi kadar metilasi dari promotor MGMT. pada grup dengan terapi kemoradiasi (TMZ plus RT), dan 13,8% di antaranya dengan promotor MGMT yang tidak termetilasi. Pada grup yang hanya diterapi dengan RT, kesintasan 2 tahun adalah sebanyak 22,7% untuk pasien dengan promotor MGMT yang termetilasi dan $<2\%$ untuk pasien dengan promotor MGMT yang tidak termetilasi.

b. Temuan Klinis

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Siker dkk.,²⁴ tahun 2011 dan Scott dkk.,²⁵ tahun 1999 menunjukkan hubungan positif yang signifikan antara KPS dan durasi

kesintasan. Dilaporkan bahwa didapatkan hasil akhir yang berbeda secara signifikan antara pasien dengan KPS >70 dan KPS <70 . Usia lanjut saat terkena GBM juga dihubungkan dengan hasil akhir yang lebih buruk, dengan batas usia yang dianggap signifikan adalah 50 tahun. Korshunov dkk.,²⁵ melaporkan bahwa pasien yang lebih muda dari 40 tahun memiliki kesintasan 5 tahun 34% dibandingkan hanya 6% untuk pasien dengan usia >40 tahun. Berdasarkan hasil tersebut, Korshunov dkk.,²⁵ menyarankan untuk membagi usia untuk pasien GBM pada usia 40 tahun dalam kaitannya dengan prognosis.

Simpson dkk.,^{4,26} mengidentifikasi beberapa faktor risiko yang mempengaruhi prognosis; misalnya operasi yang dilakukan (biopsi saja, reseksi parsial atau reseksi total), lokasi tumor, usia dan KPS. Pasien yang dilakukan reseksi total memiliki median kesintasan 11,3 bulan dibandingkan pasien yang dilakukan biopsi saja hanya 6,6 bulan. Sedangkan perbedaan yang bermakna juga ditemukan untuk pasien yang dilakukan dengan reseksi parsial (10,4 bulan) dibandingkan dengan pasien yang dilakukan biopsi saja (6,6 bulan). Tidak ada perbedaan bermakna dalam kaitan kesintasan dengan ukuran tumor. Kemudian pasien dengan GBM yang berada di lobus frontal memiliki kesintasan yang paling panjang dibandingkan dengan lesi yang berada di lobus parietal atau temporal (11,4 bulan, 9,6 bulan dan 9,1 bulan). Kemudian Simpson dkk.,²⁶ juga melakukan analisis multivariat untuk menilai faktor – faktor yang mempengaruhi prognosis. Ditemukan bahwa pasien dengan setidaknya tiga dari faktor – faktor berikut ini memiliki prognosis terbaik, yaitu : usia <40 tahun, KPS > 70 , tumor lobus frontal dan reseksi total (median kesintasan hingga 17 bulan).²⁶

Temuan klinis dan patologi dari GBM secara signifikan mempengaruhi pemilihan terapi, karena tatalaksana yang efektif hingga saat ini belum ditemukan, maka perilaku biologis dari tumor sangat mempengaruhi prognosis. Seperti yang disebutkan sebelumnya, pasien tanpa promotor MGMT, walaupun dilakukan terapi standar, tetap memiliki kesintasan 2 tahun yang buruk. Namun yang menarik adalah, pola kekambuhan secara signifikan berbeda dan dipengaruhi oleh status metilasi dari promotor MGMT.²³ Kekambuhan yang *distant* lebih sering ditemukan pada pasien dengan promotor MGMT yang termetilasi (31% vs 5,4%), sedangkan kekambuhan dengan pola *central* dan *infield* lebih sering ditemukan pada pasien dengan promotor MGMT

yang tidak termetilasi (91% vs 64%).

Ini mengindikasikan bahwa pasien tanpa promotor MGMT yang termetilasi lebih kemoradioresisten. Untuk pasien – pasien tersebut, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah terdapat keuntungan dengan pemberian dosis radiasi yang ditingkatkan atau fraksinasi yang tidak konvensional untuk meningkatkan kontrol lokal. Dalam membuat *planning* RT untuk pasien dengan GBM, perlu dipertimbangkan kembali temuan klinis dan patologis pasien untuk membuat volume target individual yang rasional.⁴

Kesimpulan

Berdasarkan tulisan ini, terdapat beberapa poin penting yang perlu diperhatikan dalam melakukan tatalaksana kasus GBM, khususnya radioterapi. Yang pertama merupakan suatu kepastian bahwa edema peritumoral pada kasus GBM bukan merupakan edema vasogenik biasa yang berisi cairan interstisial akibat sawar darah otak yang terhambat saja, namun sudah dibuktikan oleh penelitian Burger dkk.,¹⁰ dan Kelly dkk.,¹¹ bahwa masih terdapat kemungkinan sangat besar edema peritumoral pada pasien GBM masih mengandung tumor.

Yang kedua adalah Pope dkk.,¹⁹, Chamberlain dkk.,²⁰, Hochberg dan Pruitt⁷ dan Wallner dkk.,^{4,21} membuktikan kemungkinan GBM untuk kambuh sangat tinggi, namun hanya sedikit kemungkinan untuk GBM yang kambuh tersebut berubah dari lokal menjadi non-lokal. Lee dkk.,^{4,22} Chang dkk.,¹⁷ McDonald dkk.,^{4,18} Dobelbower dkk.,⁴ membuktikan bahwa kekambuhan tumor pada pasien dengan GBM yang ditatalaksana dengan RT plus TMZ konkuren secara predominan muncul pada pola lokasi *central* dan *infield*. Lapangan RT yang lebih kecil menjadi lebih tepat untuk digunakan dibandingkan dengan lapangan RT yang besar, dengan pertimbangan mengurangi risiko terjadinya gangguan neurologis jangka panjang terutama pada pasien dengan edema peritumoral besar.

Yang ketiga adalah Dunn dkk.,²⁷ membuktikan bahwa

promotor MGMT yang termetilasi dihubungkan dengan kesintasan yang lebih baik (31% vs 5,4%), namun memiliki risiko kekambuhan *distant* yang lebih besar dibandingkan dengan promotor MGMT yang tidak termetilasi (91% vs 64%).

Berdasarkan data – data tersebut, Zhao dkk.,⁴ mencoba untuk membuat acuan untuk dokter-dokter onkologi radiasi dalam menghadapi kasus-kasus GBM pada praktek sehari-hari dan untuk uji klinis yang akan dilakukan selanjutnya.

Pasien dengan KPS ≥ 70 , fungsi neurologis yang baik, faktor – faktor prognostic yang baik dan dilakukan reseksi subtotal atau total, maka dapat dipertimbangkan untuk dilakukan pendekatan lebih agresif, dan volume target dapat memasukkan edema peritumoral dengan jarak 2 cm untuk CTV_{inisial} (seperti protokol RTOG). Namun harus diperhatikan mengenai kemungkinan yang lebih tinggi untuk terjadinya neurotoksisitas pada pemilihan ini.

Pasien dengan usia ≥ 70 tahun dengan KPS 70 atau promotor MGMT yang tidak termetilasi, maka bisa dianggap sebagai kelompok kemoradioresisten. Pasien-pasien ini dianjurkan untuk dilakukan radiasi dengan jarak yang terbatas (seperti protokol EORTC).

Pasien-pasien dengan GBM yang dilakukan biopsy saja atau reseksi parsial dengan residu tumor yang masih besar, khususnya dengan promotor MGMT yang tidak termetilasi, maka dianjurkan untuk dilakukan radiasi dengan jarak yang minimal (seperti protokol MDACC).

Saat ini *planning* radiasi lebih banyak menggunakan tumor yang menyangat kontras pada CT atau MRI T1 – kontras ditambahkan dengan jarak 2 cm, atau abnormalitas pasca-operasi MRI T2/FLAIR ditambahkan dengan jarak 1 cm. Tidak ada uji acak terkontrol yang sudah dilakukan untuk membandingkan hasil akhir antara kedua protokol delineasi secara langsung dan dalam pembuatan *planning* radiasi GBM,

Daftar Pustaka

1. Narayana A, Recht L, Gutin PH. Central Nervous System Tumors. In: Hoppe RT, Phillips TL, Roach M, editors. Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology [Internet]. Thrid Edit. Elsevier Inc.; 2010. p. 421–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-5897-7.00022-6>
2. Gondi V, Vogelbaum MA, Grimm S, Mehta MP. Primary Intracranial Neoplasms. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, editors. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia:

- Welters Kluwer; 2013. p. 649–76.
3. Urbanska K, Sokolowska J, Szmidi M, Sysa P. Glioblastoma multiforme - An overview. *Wspolczesna Onkol.* 2014;18(5):307–12.
 4. Zhao F, Li M, Kong L, Zhang G, Yu J. Delineation of radiation therapy target volumes for patients with postoperative glioblastoma: A review. *Onco Targets Ther.* 2016;9:3197–204.
 5. Patel K, Mehta MP. Glioma.pdf. In: Lee NY, Riaz N, Lu JJ, editors. *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy.* Springer; 2015. p. 423–38.
 6. Anne Waugh - Allison Grant. *Anatomy and physiology in health and illness.* Igarss 2014. 2014;(1).
 7. Hochberg FH, Pruitt A. H GBM Path: Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology.* 1980;30(9):907–11.
 8. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS, Selker RG, VanGilder JC, dkk., Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg [Internet].* 1989;71(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2661738>
 9. Marks JE, Baglan RJ, Prasad SC, Blank WF. Cerebral radionecrosis: Incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. Vol. 7, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 1981. p. 243–52.
 10. Burger PC, Dubois PJ, Schold SC, Smith KR, Odom GL, Crafts DC, dkk., Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 1983;58(2):159–69.
 11. Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *Jns.* 1987;66(6):865–74.
 12. Schoenegger K, Oberndorfer S, Wuschitz B, Struhal W, Hainfellner J, Prayer D, dkk., Peritumoral edema on MRI at initial diagnosis: An independent prognostic factor for glioblastoma? *Eur J Neurol.* 2009;16(7):874–8.
 13. Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol [Internet].* 2005;26(10):2466–74. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1194/ajnr.A2227>
 14. Iliadis G, Kotoula V, Chatzisotiriou A, Televantou D, Eleftheraki AG, Lambaki S, dkk., Volumetric and MGMT parameters in glioblastoma patients: Survival analysis. *BMC Cancer [Internet].* 2012;12(1):3. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/3>
 15. Gilbert MR. *NRG Oncology RTOG 0825.* 2016.
 16. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, dkk., Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med [Internet].* 2005;352(10):987–96. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043330>
 17. Chang EL, Akyurek S, Avalos T, Rebuena N, Spicer C, Garcia J, dkk., Evaluation of Peritumoral Edema in the Delineation of Radiotherapy Clinical Target Volumes for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(1):144–50.
 18. McDonald MW, Shu HKG, Curran WJ, Crocker IR. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(1):130–6.
 19. Pope WB, Xia Q, Paton VE, Das A, Hambleton J, Kim HJ, dkk., Patterns of progression in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *Neurology.* 2011;76(5):432–7.
 20. Chamberlain MC. Radiographic patterns of relapse in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011;101(2):319–23.
 21. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet].* 1989;16(6):1405–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2542195>
 22. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, Herbort K, Gebarski SS, Martel MK, dkk., Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: A quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(1):79–88.
 23. Minniti G, Amelio D, Amichetti M, Salvati M, Muni R, Bozzao A, dkk., Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiother Oncol [Internet].* 2010;97(3):377–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.08.020>
 24. Siker ML, Wang M, Porter K, Nelson DF, Curran WJ, Michalski JM, dkk., Age as an independent prognostic factor in patients with glioblastoma: A radiation therapy oncology group and American College of Surgeons National Cancer Data Base comparison. *J Neurooncol.* 2011;104(1):351–6.
 25. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PMA, Fulton D, MacKinnon JA, Hamilton M, dkk., Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann Neurol.* 1999;46(2):183–8.
 26. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, dkk., Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26(2):239–44.
 27. Dunn J, Baborie A, Alam F, et al. Extent of MGMT promoter methylation correlates with outcome in glioblastoma given temozolamide and radiotherapy. *Br J Cancer.* 2009;101(1):124–131.