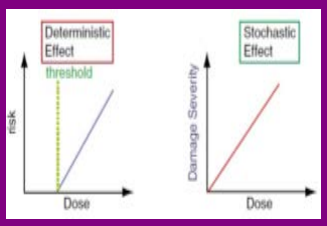
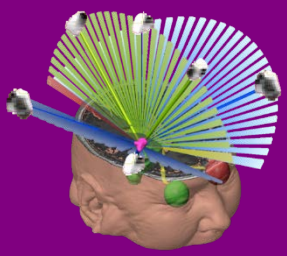
Volume 7 *Issue* 2 Juli 2016 ISSN 2086-9223

Radioterapi & Onkologi Indonesia







PENELITIAN ILMIAH
Hasil Kosmetik Pasca *Breast Conserving Treatment* Pada Wanita Indonesia dengan Kanker Payudara Stadium T1-2N0
Rafiq S. Nugroho, Ratnawati Soediro, Nurjati C. Siregar, Zubairi Djoerban, Evert D.C. Poetiray, Soehartati Gondhowiardjo

Faktor Risiko Terjadinya Metastasis Jauh pada Pasien Kanker Payudara
Juli Jamnasi, Soehartati Gondhowiardjo, Zubairi Djoerban, Nurjati Chaerani Siregar, Evert DC Poetiray, Anna Puspita Tunggono

TINJAUAN PUSTAKA
Peran Radioterapi pada *Primary Optic Nerve Sheath Meningioma*
Ericko Ekaputra, H.M. Djakaria

Teknik *Radiosurgery*
Henry Kodrat, Rima Novirianthy

***Secondary Malignancy* Pasca Radioterapi**
Fathiya Juwita Hanum, Sri Mutya Sekarutami

Journal of
The Indonesian Radiation Oncology Society

Radioter Onkol Indones	Vol .7	Issue 2	Page 43 -67	Jakarta, Juli 2016	ISSN 2086-9223

Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

Tujuan dan Ruang Lingkup

Majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia, *Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society* (ISSN 2086-9223) diterbitkan 2 kali dalam setahun. Tujuan diterbitkannya adalah untuk menyebarkan informasi dan meningkatkan perkembangan ilmu onkologi radiasi di Indonesia. Ruang lingkupnya meliputi semua aspek yang berhubungan dengan onkologi radiasi, yaitu onkologi molekuler, radiobiologi, kombinasi modalitas terapi (bedah-radioterapi-kemoterapi), onkologi pencitraan, fisika medis radioterapi dan ilmu radiografi-radioterapi (*radiation therapy technology*/RTT).

Pemimpin Umum
Soehartati A. Gondhowiardjo

Ketua Penyunting
Sri Mutya Sekarutami

Dewan Penyunting
Angela Giselvania
Tirawan Sutedja
Gregorius Ben Prajogi
Risang Bagaskoro
Ni Ayu Wulandari
Novianti Q. Putri

Mitra Bestari (*peer-reviewer)*
Soehartati A. Gondhowiardjo
M. Djakaria
Setiawan Soetopo
Nana Supriana
Mitsju Herlina

Desain Layout
Ni Ayu Wulandari

Panduan Penulisan Artikel:

Artikel yang diterima dalam bentuk penelitian, tinjauan pustaka, laporan kasus, editorial dan komentar. Artikel diketik dengan font Times New Roman 11, spasi 1.25, margin narrow, 1 kolom, maksimal 10 halaman untuk artikel pendek dan maksimal 15 halaman untuk artikel panjang. Ukuran kertas A4 (210 x 297 mm) sesuai rekomendasi UNESCO. Judul artikel harus singkat menggambarkan isi artikel, jumlah kata hendaknya tidak lebih dari 15 kata.

Penelitian, berisi hasil penelitian orisinil. Format terdiri dari pendahuluan, metode penelitian, hasil, diskusi, kesimpulan dan daftar pustaka. Pernyataan tentang *conflict of interest* dan ucapan terima kasih diperbolehkan bila akan dimuat.

Tinjauan pustaka, berisi artikel yang membahas suatu bidang atau masalah yang baru atau yang penting dimunculkan kembali (*review*) berdasarkan rujukan literatur. Format menyangkut pendahuluan, isi, dan daftar pustaka.

Editorial, berisi topik-topik hangat yang perlu dibahas. Surat, berisi komentar, pembahasan, sanggahan atau opini dari suatu artikel. Editorial dan surat diakhiri format daftar pustaka sebagai rujukan literature.

Abstrak wajib disertakan dalam setiap artikel, ditulis dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, maksimal 200 kata. Kata kunci berjumlah minimal 3 kata. Abstrak pada artikel penelitian harus berisi tujuan penelitian/latar belakang, metode penelitian, hasil utama,

dan kesimpulan. Rujukan ditulis dengan gaya Vancouver, diberi nomor urut sesuai dengan rujukan dalam teks artikel. Table dan gambar harus singkat dan jelas. Gambar boleh berwarna maupun hitam putih. Judul tabel ditulis di atas tabel, catatan ditulis di bawah tabel. Judul gambar ditulis di bawah gambar.

Artikel dikirim melalui email: pori.iros@yahoo.com atau alamat penerbit. Artikel yang masuk menjadi hak milik dewan redaksi. Artikel yang diterima untuk dipublikasikan maupun yang tidak akan diinformasikan ke penulis.

Contoh penulisan rujukan:

1. Artikel Jurnal
   Jurnal dengan volume tanpa nomor/issue, pengarang 6 orang atau kurang:
   Swaaak-Kragten AT, de Wilt JHW, Schmitz PIM, Bontenbal M, Levendag PC. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma-treatment outcome in 75 patients. Radiother Oncol 2009;92:100-4

   Jurnal dengan volume dan nomor:
   Kadin ME. Latest lymphoma classification in skin deep. Blood 2005;105(10):3759

   Jurnal suplemen dengan pengarang lebih dari 6 orang:
   Aulitzky WE, Despres D, Rudolf G, Aman C, Peschel C, Huber C, et al. Recombinant interferon beta in chronic myelogeneous leukemia. Semin Hematol 2005; 30 Suppl 3:S14-7

   *Catatan: bulan dan tanggal terbit jurnal (bila ada) dapat dituliskan setelah tahun terbit jurnal tersebut

2. Buku
   Penulis pribadi atau penulis sampai 6 orang:
   Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic radiation oncology. Heidelberg (Germany):Springer-Verlag;2010

   Penulis dalam buku yang telah diedit:
   Perez CA, Kavanagh BD. Uterine cervix. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. Principle and practice of radiation oncology 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2004

   Bab (chapter) dalam buku:
   Mansjoer A, Suprohaita, Wardhani WI, Setiowulan W. Kapita selekta kedokteran ed 3 jilid 2. Jakarta: Media Aesculapius Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2000. Bab 5, Ilmu bedah;p.281-409

   Buku terjemahan:
   Van der Velde CJH, Bosman FT, Wagener DJTh, penyunting. Onkologi ed 5 direvisi [Arjono, alih bahasa]. Yogyakarta: Panitia Kanker RSUP Dr. Sardjito;1999

   *Catatan: penulis lebih dari 6 ditulis et al setelah penulis ke-6. Khusus bab dalam buku harus ditulis judul bab dan halamannya.

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

3. Internet (Web)
   National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment [internet].2009 [cited 2009 Jul 13]. Available from: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdg/teratment/cervical/ healthprofessional

4. Tipe artikel jurnal yang perlu disebutkan (seperti abstrak, surat atau editorial):
   Fowler JS. Novel radiotherapy schedules aid recovery of normal tissue after treatment [editorial]. J Gastrointestin Liver Dis 2010;19(1):7-8

5. Organisasi
   Sastroasmoro S, editor. Panduan pelayanan medis Departemen Radioterapi RSCM. Jakarta:RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo;2007

6. Laporan Organisasi/Instansi/ Pemerintah
   Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplemen to ICRU 50). ICRU report. Bethesda, Maryland (US): International Comission of Radiation Units and Measurements;1999. Report No.:62

7. Disertasi atau tesis
   Soetopo S. Faktor angiogenesis VEGF-A dan MVD sebagai predictor perbandingan daya guna radioterapi metode fraksinasi akselerasi dan konvensional pada pengobatan karsinoma nasofaring [disertasi]. Bandung: Universitas Padjajaran;2008

8. Pertemuan Ilmiah
   Makalah yang dipublikasikan:
   Fowler JF. Dose rate effects in normal tissue. In: Mould RF, editor. Brachytherapy 2. Proceedings of Brachytherapy Working Conference 5th International Selectron Users Meeting; 1998;The Hague, The Netherlands. Leersum, The Netherlands: Nucletron International B.V.;1989.p.26-40

   Makalah yang tidak dipublikasikan:
   Kaanders H. Combined modalities for head and neck cancer. Paper presented at: ESTRO Teaching Course on Evidence-Based Radiation Oncology: methodological Basis and Clinical Application;2009 June 27- July 2;Bali, Indonesia

Penerbit : Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)

Alamat Penerbit: Sekretariat PORI, Level 38 Tower A, Kota Kasablanka, Jl. Casablanca Raya Kav.88, Jakarta 12870
Tlp. (+6221) 3903306
Email: pori.iros@yahoo.com
No Rekening Bank Mandiri Cab Jakarta RSCM No. 122-0005699254 an. PORI

Majalah Radioterapi dan Onkologi Indonesia dapat diakses di http://www.pori.or.id

Radioterapi
& Onkologi
Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

DAFTAR ISI

TINJAUAN PUSTAKA
Peran Radioterapi pada *Primary Optic Nerve Sheath Meningioma* 43-50
Ericko Ekaputra, H.M. Djakaria

PENELITIAN ILMIAH
Hasil Kosmetik Pasca *Breast Conserving Treatment* Pada Wanita Indonesia dengan Kanker Payudara Stadium T1-2N0 51-54
Rafiq S. Nugroho, Ratnawati Soediro, Nurjati C. Siregar, Zubairi Djoerban, Evert D.C. Poetiray, Soehartati Gondhowiardjo

PENELITIAN ILMIAH
Faktor Risiko Terjadinya Metastasis Jauh pada Pasien Kanker Payudara 55-59
Juli Jamnasi, Soehartati Gondhowiardjo, Zubairi Djoerban, Nurjati Chaerani Siregar, Evert DC Poetiray, Anna Puspita Tunggono

TINJAUAN PUSTAKA
Teknik *Radiosurgery* 60-64
Henry Kodrat, Rima Novirianthy

TINJAUAN PUSTAKA
***Secondary Malignancy* Pasca Radioterapi** 65-71
Fathiya Juwita Hanum, Sri Mutya Sekarutami

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Tinjauan Pustaka

PERAN RADIOTERAPI PADA *PRIMARY OPTIC NERVE SHEATH* MENINGIOMA

Ericko Ekaputra, H.M. Djakaria
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel
Riwayat Artikel
- Diterima April 2016
- Disetujui Mei 2016

Alamat Korespondensi:
dr. Ericko Ekaputra
Departemen Radioterapi RSUPN Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
E mail: ericko.ekaputra@gmail.com

Abstrak / Abstract

Optic Nerve Sheath Meningioma (ONSM) merupakan tumor primer dari jaringan pembungkus saraf optik. Metode diagnosis dan tatalaksana ONSM telah banyak berkembang pada beberapa tahun belakangan. Diagnosis ONSM dapat dilakukan dengan pendekatan klinis, radiologis dan biopsi pada kebanyakan kasus. Tatalaksana ONSM bergantung pada beberapa faktor. Pembedahan pada tatalaksana ONSM diasosiasikan dengan tingginya risiko kebutaan. Observasi dapat dilakukan pada pasien dengan defisit penglihatan yang ringan dan tidak progresif. Sedangkan pada kasus progresif dan lanjut, kombinasi pembedahan dan radioterapi untuk tujuan meningkatkan dan mempreservasi penglihatan, *Fractionated Stereotactic Radiotherapy (FSRT)* dapat digunakan.
Kata kunci : Meningioma orbita, Radioterapi

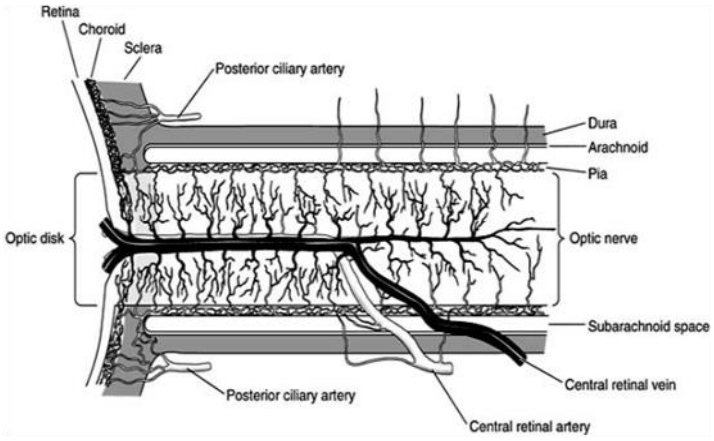
Optic nerve sheath meningioma (ONSM) are the most common primary tumors of the optic nerve sheath. The diagnosis and management of ONSM have changed dramatically in the last decade. The diagnosis of ONSM can be suspected in most cases from clinical findings and supported by the results of imaging, obviating tissue biopsy in the majority of cases. Management depends on several factors. Attempts at excision of ONSM are associated with a high risk of blindness. Observation may be appropriate in patients with mild or no visual deficit or in whom visual loss is not progressing, whereas surgery followed by stereotactic fractionated radiation therapy has a role to improve or stabilize vision in progressive or advanced cases.
***Keywords**: Orbital meningioma, Radiotherapy*

Hak Cipta ©2016 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Meningioma orbita (*Optic Nerve Sheath Meningioma* - ONSM) merupakan tumor pada rongga orbita yang berasal dari jaringan pembungkus saraf optik yang prevalensinya cukup tinggi setelah glioma orbita. Dari keseluruhan meningioma, meningioma orbita mengambil bagian 1-2% dari keseluruhan prevalensi meningioma[1,2]. Meningioma orbita merupakan tumor jinak tetapi angka progresifitas dan residif yang tinggi yang dapat menginvasi hingga intrakranial. Akibat dari sifatnya ini menyebabkan prognosis pasien yang terkena penyakit ini menjadi buruk.[1,3,4]

Lokasi tersering dari penyakit ini adalah pada primer selaput saraf orbital, 98% berasal dari selaput saraf intraorbital, 2% sisanya berasal dari daerah intrakanalikular selaput saraf optik dan jaringan sekitar dibagian luar dari orbita (Gambar 1).[5,6]



Gambar 1. Penampang Sagital Nervus Optikus

Faktor risiko dari ONSM antara lain adalah wanita usia pertengahan (80%), pria usia muda, dan kehamilan. Sinar pengion merupakan faktor risiko yang paling konsisten.

Perbandingan angka kejadian antara wanita dengan pria adalah 5:1, dengan rerata rasio adalah 61%.[7]Rerata usia penderita 40,8 tahun (36.1-42.5thn) pada pria, dan 42,5 tahun pada wanita. Tetapi hal ini tidak menutup kemungkinan terjadinya meningioma orbita pada anak. Kasus bilateral meningioma orbita sering terjadi pada anak dengan onset pada rerata usia 12,8 tahun.[8,9,10]

Tanda klasik meningioma orbita antara lain:

1. Atrofi papil,
2. Penurunan visus
3. *Opticociliary shunt vessel* merupakan tanda patognomonis pada pasien meningioma orbita yaitu terjadi kolateral pembuluh darah yang menghubungkan pembuluh darah choroid dan pembuluh darah retina. (Gambar 2)



Gambar 2. *Opticociliary shunt vessel*

Keluhan lain yang non spesifik adalah proptosis ringan sampai sedang, kemosis, edema kelopak, dan hambatan gerak otot-otot ekstra-okular, nyeri pada orbita dan sakit kepala dilaporkan terjadi pada 2-50%.[6,8,10,11]

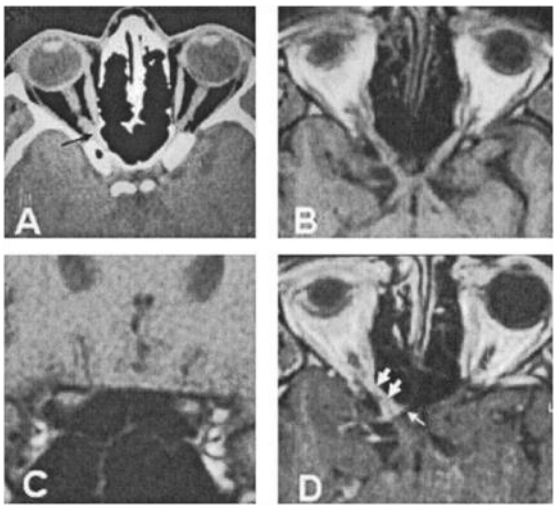
Tabel 1. Tanda dan gejala ONSM menurut Dutton et al[6]

Tanda & gejala	Prosentase kejadian (%)
Penurunan penglihatan	96
Penurunan lapang pandang	83
Pengurangan sensitivitas terhadap warna	73
Proptosis	59
Atrofi diskus	49
Edema diskus	48
Optociliary shunts	30

Pemeriksaan Radiologis

1. *Computed Tomography* (CT) Scan

Pada CT Scan, tumor akan tampak isodense terhadap saraf optikus pada non kontras, terkadang didapatkan kalsifikasi, dan akan tampak penyangatan tumor setelah diberikan kontras.



Gambar 3. CT Scan Meningioma orbita penampang irisan aksial

Pada penampang aksial atau sagital didapatkan jaringan tumor yang menyangat kontras yang mengelilingi saraf optikus yang tidak menyangat kontras sehingga menimbulkan gambaran *tram-track sign* (rel kereta). Gambaran ini merupakan tanda pada tumor dengan pertumbuhan yang bersifat tubular (Gambar 3). Pada penampang coronal didapatkan gambaran tumor yang menyangat kontras mengelilingi titik (nervus optikus) yang tidak menyangat kontras. Tumor yang meluas sampai dengan kanalis optikus akan menyebabkan melebarnya kanalis optikus atau dapat terjadi hiperostosis

2. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

Pada MRI gambaran yang didapatkan hampir mirip dengan CT Scan, MRI dapat melihat lebih jelas ekstensi tumor dibagian posterior. Gambaran yang dilihat pada T1 kontras, T2 Fat Set, dan T1 Fat Set post kontras (Gambar 4).

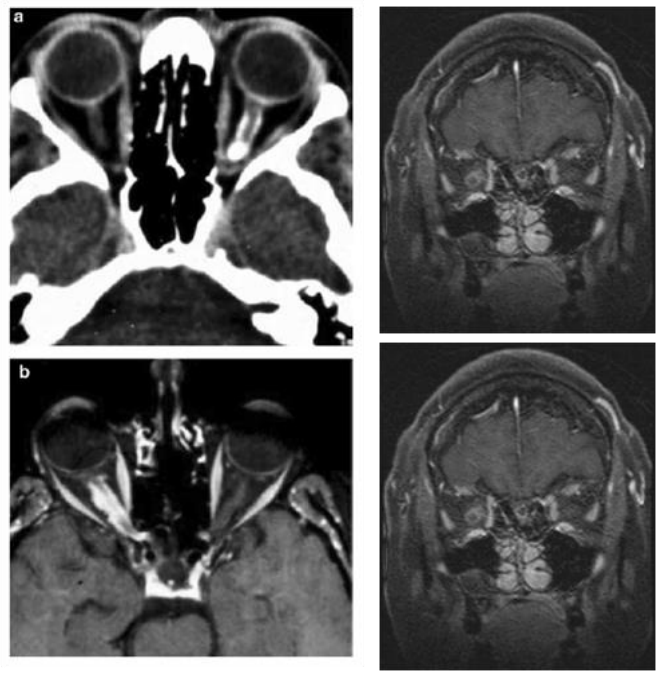
T1 : *isointense - hypointense* dibandingkan dengan nervus optikus

T1 C+ (Gd) : *homogeneous enhancement*

T2 : *isointense-hyperintens* dibandingkan dengan nervus optikus

Pemeriksaan yang lebih mendetail pada apex orbita dan kanalis optikus sangat diperlukan untuk melihat

tumor yang berukuran kecil dan terdapat pada intra kanalikuler.



Gambar 4. MRI Meningioma Orbita

Histologi

Seperti pengelompokan pada umumnya terdapat tiga jenis meningioma berdasarkan derajat keganasan, yaitu meningioma jinak (WHO Derajat I), atipikal (WHO Derajat II), dan anaplastik (WHO Derajat III) (Tabel 2).

Tabel 2. Jenis Histopatologi Meningioma

*World Health Organization classification of meningiomas**

Type of Meningioma	WHO Grade
benign†	
meningothelial	I
fibrous (fibroblastic)	I
transitional (mixed)	I
psammomatous	I
angiomatous	I
microcystic	I
secretory	I
lymphoplasmacyte-rich	I
metaplastic	I
aggressive‡	
atypical	II
clear cell (intracranial)	II
chordoid	II
rhabdoid	III
papillary	III
anaplastic	III

* Adapted from Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, et al: Meningiomas, in Kleihues P, Cavenee WK (eds): **Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System.** Lyon: IARC Press, 2000, 176–184.

Terapi

1. Embolisasi endovascular

Embolisasi menyebabkan nekrosis tumor dan Setelah embolisasi, tumor akan mengecil dan melunak sehingga mudah direseksi. Agen yang biasa digunakan adalah *polyvinyl alcohol* (PVA). Waktu optimal untuk pembedahan setelah embolisasi adalah dalam 7 sampai 9 hari.[5]

2. Pembedahan

Pengobatan terbaik untuk meningioma adalah pembedahan, tetapi masalah yang ada adalah kesukaran dalam menghindari komplikasi trauma saraf optik. Sebaliknya jika tumor tidak diangkat secara total, tumor dapat kambuh kembali. Kekambuhan dapat berbahaya karena secara histopatologis cenderung menjadi lebih agresif. Dalam usaha untuk memperbaiki fungsi penglihatan, reseksi subtotal dilanjutkan dengan radioterapi pasca operasi yang sering digunakan sebagai kombinasi terapi.[5,12]

Meskipun tindakan operasi hampir selalu menyebabkan gangguan fungsi penglihatan, tetapi pada beberapa kasus, reseksi dianjurkan yaitu pada kasus penurunan penglihatan secara cepat, pembedahan segera dengan tujuan dekompresi saraf optik dapat dipertimbangkan, terutama jika tumor berada di dalam dan di sekitar kanal optik dengan perluasan intrakranial.[13,14]

Adapun jenis-jenis operasi yang dapat dilakukan pada kasus ONSM antara lain:

a. Ekstirpasi (reseksi)

Pengangkatan massa tumor sebanyak mungkin, tanpa mengangkat nervus optikus, jenis operasi ini bertujuan untuk menyelamatkan fungsi penglihatan.

b. Enukleasi

Pengangkatan bola mata dan sebagian nervus optikus anterior, dengan usaha untuk mempertahankan konjungtiva, kapsula tenon, serta otot ekstraokular.

c. Eksenterasi

Pengangkatan jaringan lunak orbita termasuk bola mata. Prosedur mencakup pengangkatan bola mata, kelopak mata, konjungtiva, dan keseluruhan isi orbita termasuk area periorbita.[13,14]

Rekurensi meningioma pasca eksisi masih menjadi masalah. Hal ini dapat terjadi pada meningioma yang secara histologis tampak jinak, bahkan setelah reseksi

makroskopik yang menyeluruh. Faktor kecenderungan rekurensi yang terpenting adalah derajat histologis dan luas reseksi tumor.[13–15]

3. Radioterapi

Meningioma merupakan tumor yang bersifat radioresisten. Kombinasi terapi dapat diberikan pada kasus meningioma orbita. Kombinasi antara pembedahan dilanjutkan adjuvant radioterapi, dari segi efek samping tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan pembedahan saja. Apabila dilihat dari segi perbaikan penglihatan pada kasus-kasus meningioma orbita early stage, kombinasi reseksi subtotal dan radioterapi dapat meningkatkan fungsi penglihatan sampai dengan 75% kasus, stqa pada 8% kasus dan penurunan penglihatan pada 17% kasus.[2,16]

Radiasi konformal dapat diberikan dengan tujuan untuk mengurangi dosis pada jaringan sehat (*organ at risk* (OAR)). Ada beberapa teknik yang dapat digunakan untuk teknik konformal antara lain *3D Conformal Radiation Therapy* (3DCRT), *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT), *Streotactic Radiotherapy* (SRT), dan *Stereotactic Radio Surgery* (SRS).. Berbagai teknik ini telah memperlihatkan peningkatan fungsi penglihatan pada *follow up* 2 tahun.[8,17,18]

a. 3DCRT

Pada pemberian dosis 43.4 s/d 45 Gy dengan dosis perfraksi 1.67 Gy, didapatkan perbaikan tajam penglihatan dan lapang pandang pada 65% pasien. Sedangkan dengan meningkatkan dosis menjadi 50.4 s/d 54 Gy, pada 86% pasien didapatkan peningkatan tajam penglihatan, lapang pandang atau keduanya. Tidak didapatkan komplikasi pada kedua penelitian ini[2,8,19]. Penggunaan teknik fiksasi stereotaktik (*double mask, mouth fix*) dapat membantu untuk mengurangi volume target radiasi dan menghindari OAR. Teknik ini sering dikenal dengan *Fractionated Stereotaktik Radiotherapy* (FSRT).[8]

b. IMRT

Pada sebuah penelitian dengan 22 pasien ONSM yang menggunakan IMRT *Total Dose* (TD) 49.3-50.4 Gy dengan 1.6-2Gy/fraksi, dengan rata-rata follow up 20 bulan, ditemukan 83% pasien mengalami peningkatan fungsi penglihatan subyektif, 17% merasa stabil, dan pada penilaian objektifnya didapatkan peningkatan penglihatan pada 73% dan stabil pada 27%. IMRT terbukti efektif digunakan pada kasus meningioma intrakranial dengan angka lokal kontrol, bebas relaps dan kesintasan sebesar 91%, 94% dan 84%, sedang pada ONSM masih diperlukan studi lebih lanjut. (Tabel 3). Beberapa hal lain yang perlu dikaji lebih lanjut pada penggunaan teknik IMRT adalah lokal kontrol, rekurensi marginal, dan *secondary malignancy*. [8]

Tabel 3. Kelebihan dan kekurangan IMRT

Kelebihan	Kekurangan
Konformalitas yang baik, dapat membuat kurva isodose yang baik sehingga dapat mengurangi toksisitas OAR	Meningkatkan risiko Second malignancy (lapangan, dan *monitor units* yang digunakan lebih banyak, lebih banyak organ sehat yang terekspose)
Gradien dosis tajam sehingga dapat menghindari OAR	Geographical miss Ketidak pastian pada pasien setup
Dapat dilakukan ekskalasi dosis untuk meningkatkan lokal kontrol	Teknik immobilisasi harus baik
Dapat memberikan dosis yang berbeda lokasi yang diinginkan (dalam 1 PTV) seperti pada kasus dengan bagian hipoxic	Memerlukan perhatian yang lebih pada dosimetri dan memakan waktu yang banyak dalam planning
	Lebih mahal dibandingkan dengan teknik 3DCRT
	Keraguan pada perhitungan dosis
	Memerlukan staf yang terlatih dan berpengalaman

c. SRS

Penggunaan SFRT *(Single Fraction Radiotherapy)* yang menggunakan teknik SRS (*Stereotactic Radio Surgery*) memungkinkan untuk memberikan dosis yang mencukupi pada ONSM dan melindungi organ sehat yang mengelilingi tumor sehingga komplikasi yang disebabkan oleh radiasi dapat diminimalisir. Pada penelitian yang dilakukan oleh Pitz dkk,[8] ditemukan perbaikan ketajaman penglihatan atau lapang pandang pada 58% yang diterapi menggunakan SFRT, tidak ada satupun yang mengalami penurunan penglihatan. Berman dan Miller,[17] melakukan penelusuran pada 75 pasien dengan ONSM yang dilakukan SFRT, didapatkan lokal kontrol sebesar 94.6% dan perbaikan fungsi penglihatan sebesar 54.7% pada 3 bulan setelah radiasi. Tidak ditemukan adanya pertumbuhan tumor pada imaging berkala. Adapun komplikasi yang terjadi antara lain

nyeri kepala, mual, eritema lokal,alopecia dan retinopati radiasi. Pada 10% pasien juga ditemukan disfungsi pituitary lambat dan penyakit kardiovaskuler.[2,8,16] Pada teknik SRS, batas dosis yang aman bagi nervus optik untuk fungsi penglihatan adalah 8Gy, optik neuropati tercatat dapat terjadi pada dosis 9.7Gy. Pemberian dosis >12Gy dapat meningkatkan risiko optik neuropati >10% dalam 5 tahun. Pada pemberian dosis 10-15 Gy didapatkan kejadian optik neuropati sebesar 26.7% dan naik menjadi 77.8% pada pasien yang mendapatkan dosis di atas 15 Gy pada follow up 40 bulan (26-60 bulan).[20]

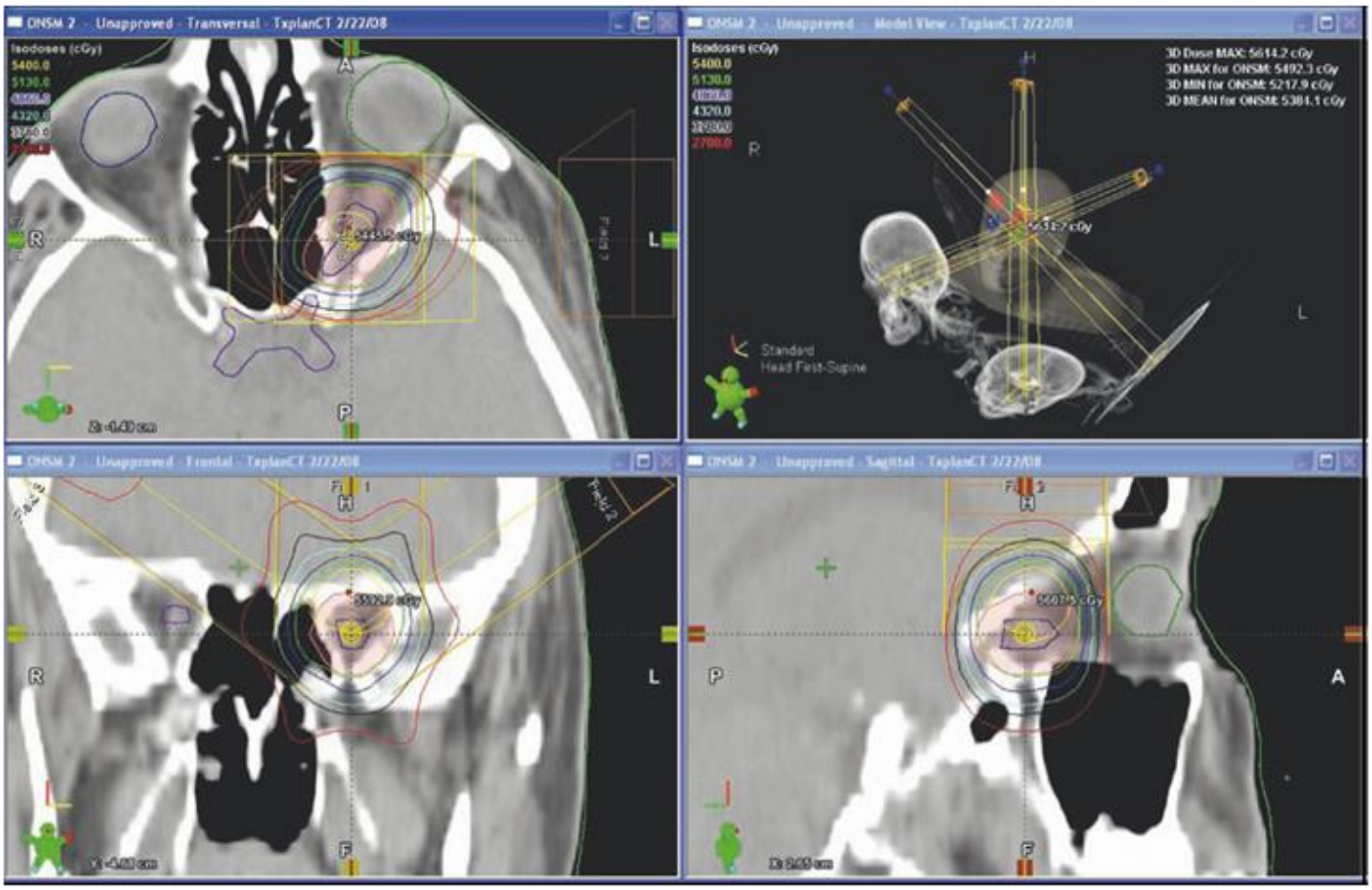
Saat ini belum ada penelitian yang secara langsung membandingkan penggunaan teknik FSRT, IMRT, dan SRS pada ONSM. Penggunaan jenis teknik radiasi yang ingin digunakan bergantung dengan tujuan yang ingin dicapai. Penggunaan teknik FSRT lebih diutamakan untuk mempertahankan fungsi penglihatan. Sedangkan teknik SRS lebih diutamakan untuk mencapai lokal kontrol yang baik tanpa memperhatikan fungsi penglihatan (pada pasien dengan visus 0). Sedangkan pada teknik IMRT, faktor usia perlu diperhatikan terkait adanya risiko terjadinya malignansi sekunder.

Target Volume :

ONSM merupakan tumor yang menyangat kontras sehingga masa tumor dapat terlihat jelas dari CT scan, dalam planning masih dapat difusi dengan MRI. *Gross Target Volume* (GTV) didefinisikan sebagai seluruh nervus optikus dan/atau chiasma yang terlibat dan menyangat kontras. Tidak diperlukan margin tambahan dari GTV ke *Clinical Target Volume* (CTV), sehingga GTV=CTV. Pada teknik 3DCRT dan IMRT, margin dari CTV ke *Planning Target Volume* (PTV) dapat ditambahkan antara 3-5mm bergantung dengan alat fiksasi yang digunakan. Pada teknik SRS, margin PTV dapat ditambahkan sebesar 1-2mm tergantung kesepakatan institusi. (Gambar 5)

Dosis :

Pada 3DCRT total dosis dapat diberikan 45-54 Gy dengan dosis per fraksi 1.8-1.9Gy.Untuk teknik SRS, dosis yang dapat digunakan >15Gy.



Gambar 5. Planning 3DCRT pada ONSM

Efek Samping Radiasi Pada Orbita :

Salah satu hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian radioterapi adalah efek samping dari penyinaran (Tabel 4). Efek samping radiasi dapat terjadi mulai dari palpebra, konjungtiva, bola mata serta struktur lain dirongga mata. Pada radioterapi konvensional non konformal efek samping yang sering terjadi antara lain: *radiation retinopathy, retinal vascular occlusion, persistent iritis*, dan *temporal lobe atrophy*.

Tabel 4. Efek samping dan dosis toleransi pada OAR

Struktur	TD 5/5	TD 50/5	Manifestasi Klinis
Nervus Optikus	50-55 Gy	60-65 Gy	Optic neuritis
Retina	45-50 Gy	55-60 Gy	Retinopati
Lensa	8-10 Gy	15-18 Gy	Katarak
Bola Mata	35 Gy	50 Gy	Xerophtalmia
Kelenjar Lakrimal	30 Gy	45 Gy	Xerophtalmia
Otak	50-60 Gy	> 60 gy	Brain necrosis

1. Palpebra

Radiosensitivitas akut dari kulit palpebral dapat terjadi pada dosis ≥ 20Gy dengan fraksinasi standar. Xerophtalmia dapat terjadi pada dosis antara 24 s/d 26 Gy yang diakibatkan oleh kerusakan pada kelenjar meibomian, kelenjar lakrimal, atau keduanya.[20] Pemberian prednisolon dosis rendah (20-25mg) dapat mengurangi edema yang diakibatkan oleh radiasi.[21] Efek samping lambat seperti kutaneus teleangiektasis dan atrofi, alopecia dan depigmentasi meningkat dengan dosis >50Gy. Keratinisasi dari konjungtiva palpebra dapat terjadi dan bisa berlanjut menjadi kerusakan kornea yang diakibatkan oleh gesekan antara palpebra yang kasar dengan permukaan kornea ketika berkedip. Walaupun sangat jarang, entropion atau ectropion juga dapat terjadi apabila terdapat bekas luka yang parah. Penyinaran mengunakan dosis tinggi ≥ 50Gy (fraksi konvensional) atau 20Gy (*Single dose*) dapat menyebabkan kematian pada sel goblet dan sel acinar serous yang menghasilkan air mata. Dengan dosis diatas 57Gy dapat menyebabkan bola mata kering yang menyebabkan vaskularisasi dan kekeruhan kornea yang biasanya terjadi pada 9-10 bulan. Dengan dosis ≥ 60Gy, dapat menyebabkan kerusakan permanen dari sekresi air mata dan dapat berlanjut menjadi keratokonjunctivitis sicca. *Dry Eye Syndrome* yang terjadi dapat berlanjut menadi kebutaan sekunder yang diakibatkan oleh kekeruhan, ulkus dan vaskularisasi kornea.[22] *Dry Eye Syndrome* dapat terjadi dalam waktu 4-11 tahun pada dosis 30-45Gy, sedangkan dengan dosis >57Gy, vaskularisasi dan kekeruhan kornea sekunder yang diakibatkan oleh *Dry Eye Syndrome* dapat terjadi dalam waktu 9-10 bulan.

2. Konjungtiva

Konjungtiva memiliki dosis toleransi terhadap radiasi ≥30Gy untuk terjadinya konjungtivitis akut yang dapat diikuti oleh infeksi sekunder.[20] Efek samping lambat dapat terjadi pada dosis ≥ 35 Gy dan dapat menyebabkan komplikasi yang serius. Teleangiektasis Konjungtiva adalah lesi yang dapat ditemui pada dosis melebihi 30Gy. Perdarahan subkonjungtiva juga dapat terjadi, tetapi komplikasi ini tidak menyebabkan berkurangnya fungsi penglihatan. Konjungtivitis kronis, squamous metaplasia dan keratinisasi konjungtiva dapat terjadi pada dosis melebihi 50Gy. Dengan dosis ≥ 60 Gy, luka permanen dari konjungtiva dapat mengakibatkan symblepharon (perlengketan antara permukaan konjungtiva palpebra dengan konjungtiva bulbi). Cara menghindari toksisitas pada konjungtiva adalah dengan membuka mata ketika penyinaran. Hal ini dapat mengurangi dosis *built up* yang terjadi pada permukaan konjungtiva. Iritasi dapat dikurangi dengan memberikan air mata buatan 4 s/d 8x sehari. Pemberian antibiotik topikal tidak disarankan. Pemberian asam retinoat dapat mengembalikan keratinisasi konjungtiva yang diakibatkan oleh metaplasi skuamous. [22]

3. Bola Mata

a. Kornea

Erosi epithelial kornea sering terjadi pada fraksinasi konvensional dengan dosis 30 s/d 50Gy secara perlahan dapat membaik dalam hitungan minggu, tetapi juga dapat bertahan tahunan. Mekanisme kerusakan pada kornea adalah dengan rusaknya bagian permukaan epitel dan lapisan yang lebih dalam dari stroma dan endothel, keratitis sicca sekunder dapat terjadi karena robeknya lapisan epitel kornea. Pada dosis yang lebih

tinggi dapat terjadi edema kornea (40-50Gy) yang diakibatkan oleh renggangnya barier epitel kornea atau disfungsi epitel, hingga perforasi (60Gy).

b. Iris

iris merupakan organ yang relatif radioresisten, walaupun jarang, iritis akut masih dapat terjadi.Hal ini tampak pada hipofraksi Radioterapi dengan dosis 30 s/d 40Gy. Walaupun kejadiannya sangat jarang pada dosis >70Gy dengan fraksinasi standar dapat ditemui efek samping lambat pada iris berupa neovaskular glaukoma yang diakibatkan oleh neovaskularisasi pada iris dan daerah sudut kamera oculi anterior yang selanjutnya menyebabkan tertutupnya sudut tersebut dan menyebabkan tekanan intra okuli meningkat. Tindakan pencegahan adalah dengan menggunakan blok pada lokasi tersebut serta penggunaan steroid topikal. Apabila sudah terjadi glaukoma maka diperlukan intervensi pembedahan.[22]

c. Lensa

Katarak dapat terjadi pada lensa mata, tetapi juga terkait dengan umur pasien, pada dewasa katarak dapat terjadi setelah dosis 2.5Gy s/d 6.5Gy (33%) dengan periode laten 8 tahun.Pada dosis 6.51 s/d 11.5 Gy dengan periode latent 4 tahun, risiko meningkat menjadi 66%[20].pada anak-anak risiko meningkat 50% dengan paparan 1Gy pada Komplikasi katarak ini dapat terjadi diakibatkan oleh kerusakan dari stratum germinativum epitel lensa yang berlanjut menjadi kematian sel, kompensasi mitosis dan pembentukan sel ”wedl”.[22]

d. Retina

Retina merupakan bagian dari CNS sehingga efek yang terjadi pada retina merupakan efek lambat dari radiasi. Retinopati disebabkan perubahan lambat dekompensasi mikroangiopati dengan *focal loss* dari sel endothelial kapiler dan pericytes. Retinopati dapat muncul setelah 6 bulan s/d 3 tahun post radiasi. Dosis ambang yang ditoleransi oleh retina sebesar 30 s/d 35 Gy.[20]Retina yang mengalami iskemik, mengakibatkan terjadinya macular edema, neovaskularisasi, perdarahan vitreous, dan *retinal detachment*. Ablasi retina dapat disebabkan oleh kematian sel pada *Retinal Pigment Epitelium* (RPE) yang mengakibatkan eksudat terkumpul ke ruang subretina dan melepas retina. [22]

Kesimpulan

Meningioma Orbita (ONSM) merupakan tumor pembungkus saraf optik, tumor ini memiliki lokasi yang sulit untuk dilakukan tatalaksana pembedahan seperti pada meningioma intrakranial. Tindakan pembedahan merupakan tindakan definitif untuk kasus meningioma intrakranial, tetapi pada meningioma orbita, tindakan bedah dapat menyebabkan morbiditas yang berat seperti terjadinya kebutaan. Untuk mempertahankan fungsi penglihatan, saat ini kombinasi antara pembedahan dan adjuvant radioterapi merupakan pilihan utama dalam tatalaksana meningioma orbita. Terapi kombinasi ini dapat memberikan keluaran dan *disease free survival* yang baik dengan efek samping yang dapat ditoleransi oleh pasien.Teknik FSRT 3DCRT lebih dipilih untuk tujuan preservasi fungsi penglihatan, dengan total dosis 45-54 Gy dengan dosis perfraksi 1.8Gy.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology. J Neuropathol Exp Neurol 2004;63(4):275–86.
2. Eddleman CS, Liu JK. Optic nerve sheath meningioma: current diagnosis and treatment. Neurosurg Focus 2007;23(5):E4.
3. Terzi A, Saglam EA, Barak A, Soylemezoglu F. The significance of immunohistochemical expression of Ki -67, p53, p21, and p16 in meningiomas tissue arrays. Pathol Res Pract 2008;204(5):305–14.
4. Reszec J, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Janica J, Skawronska M, Pepinski W, et al. Evaluation of apoptosis markers in conjunctival and eyelid benign and malignant tumors. Ann NY Acad Sci 2003 ;1010:748–51.
5. Boulos PT, Dumont a S, Mandell JW, Jane J a. Meningiomas of the orbit: contemporary considerations. Neurosurg Focus 2001;10(5):E5.
6. Dutton JJ. Optic nerve sheath meningiomas. Surv Ophthalmol 1992;37(3):167–83.

7. Miller NR. Primary tumours of the optic nerve and its sheath. Eye (Lond) 2004;18(11):1026–37.
8. Jeremic B, Pitz S. Primary Optic Nerve Sheath Meningioma. Berlin, Heideberg: Springer; 2008.
9. Barnholtz-Sloan JS, Kruchko C. Meningiomas: causes and risk factors. Neurosurg Focus 2007;23 (4):E2.
10. Bojiæ L, Ivani M, Rogo V, Galetoviæ D, Le M. Orbital Meningiomas – Clinical Observation. 2007;46 (Suppl 1):7–11.
11. Mourits MP, van der Sprenkel JWB. Orbital meningioma, the Utrecht experience. Orbit 2001;20 (1):25–33.
12. Kestelyn P. Principles and practice of ophthalmic plastic and reconstructive surgery, Stephen Bosniak. Int Ophthalmol;21(1):51–2.
13. Tyagi A, Chakrabarty A, Franks A. MIB1 proliferation index in meningiomas: does it predict recurrence? A clinicopathological study. Br J Neurosurg 2004;18(4):357–61.
14. Korshunov A, Cherekaev V, Bekyashev A, Sycheva R. Recurrent cytogenetic aberrations in histologically benign, invasive meningiomas of the sphenoid region. J Neurooncol 2007;81(2):131–7.
15. Maiuri F, De Caro MDB, Esposito F, Cappabianca P, Strazzullo V, Pettinato G, et al. Recurrences of meningiomas: predictive value of pathological features and hormonal and growth factors. J Neurooncol 2007;82(1):63–8.
16. Turbin RE, Pokorny K. Diagnosis and treatment of orbital optic nerve sheath meningioma. Cancer Control 2004;11(5):334–41.
17. Berman D, Miller NR. New concepts in the management of optic nerve sheath meningiomas. Ann Acad Med Singapore 2006;35(3):168–74.
18. Miller NR. New Concepts in the Diagnosis and Management of Optic Nerve Sheath Meningioma. J Neuro-Ophthalmology 2006;26(3):200–8.
19. Landert M, Baumert BG, Bosch MM, Lütolf UM, Landau K. The visual impact of fractionated stereotactic conformal radiotherapy on seven eyes with optic nerve sheath meningiomas. J Neuroophthalmol 2005;25(2):86–91.
20. Sanfilippo NJ, Formenti SC. Principle and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
21. Baumert BG, Villà S, Studer G, Mirimanoff RO, Davis JB, Landau K, et al. Early improvements in vision after fractionated stereotactic radiotherapy for primary optic nerve sheath meningioma. Radiother Oncol 2004;72(2):169–74.
22. Jeganathan VSE, Wirth A, MacManus MP. Ocular risks from orbital and periorbital radiation therapy: a critical review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79 (3):650–9.

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Penelitian Ilmiah

HASIL KOSMETIK PASCA *BREAST CONSERVING TREATMENT* PADA WANITA INDONESIA DENGAN KANKER PAYUDARA STADIUM T1-2N0

Rafiq S. Nugroho[*], Ratnawati Soediro[*], Nurjati C. Siregar[**], Zubairi Djoerban[***], Evert D.C. Poetiray[****], Soehartati Gondhowiardjo[*]

[*]*Department of Radiotherapy, Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia*
[**]*Department of Pathology, Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia*
[***] *Department of Internal Medicine, Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia*
[****]*Jakarta Breast Cancer, Jakarta, Indonesia, Indonesia*

Informasi Artikel
Riwayat Artikel

- Diterima April 2016
- Disetujui Mei 2016

Abstrak / Abstract

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana hasil kosmetik pasca breast conserving treatment pada kanker payudara stadium T1-2N0. Penelitian retrospektif ini dilakukan pada pasien kanker payudara T1-2N0 yang menerima pengobatan antara Januari 2001 dan Desember 2010 di Departemen Radioterapi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Jakarta Breast Center. Hasil akhir penelitian ini adalah hasil kosmetik yang dinilai dengan skor Harvard. Seratus tiga dari 200 pasien yang menjalani *breast conserving treatment* telah dilakukan penilaian kosmetik. 59 (57,3%) pasien mendapatkan hasil kometik *excellent – good*. Sedangkan hasil kosmetik *fair* dan *poor* sebanyak 9 (8,7%) dan 35 (34%) pasien. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dua pertiga pasien yang menjalani *breast conserving treatment* mendapatkan hasil kosmetik yang baik.
Kata Kunci: *Breast-conserving treatment*, hasil kosmetik

This study aimed to define the cosmetic outcome after breast conserving treatment for T1-2N0 breast cancer patients. This study retrospectively reviewed T1-2N0 breast cancer patients who received treatment between January 2001 and December 2010 at Department of Radiotherapy Cipto Mangunkusumo Hospital and Jakarta Breast Center. The endpoints of this study was cosmetic outcome according Harvard score. 103 of the 200 patients who underwent breast conserving treatment has been performed cosmetic evaluation after treatment completion. 59 (57.3%) patients had excellent – good cosmetic outcomes. Fair and poor cosmetic outcome observed in 9 (8.7%) and 35 (34%) patients respectively. This study showed that two-thirds of patients who undergo breast conserving treatment had favorable cosmetic outcome.
Keywords: Breast-conserving treatment, cosmetic outcomes

Hak cipta ©2016 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Inonesia

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan keganasan kedua di seluruh dunia dengan insiden sebesar 1,6 juta kasus baru pada tahun 2012. Sedangkan di Indonesia, kanker payudara merupakan keganasan terbanyak dengan 48.998 kasus baru pada tahun 2012.[1] Oleh karena program skrining meningkat pada beberapa dekade terakhir, lebih banyak kanker payudara yang terdeteksi pada stadium dini.[2]
Breast-conserving treatment (BCT) atau mastektomi adalah modalitas terpilih untuk kanker payudara stadium dini.[3,4] Kedua modalitas memberikan hasil yang sama dalam hal kesintasan hidup, kekambuhan loko-regional dan kualitas hidup pasien.[5-7] Penelitian kami juga menunjukkan hasil yang sama antara BCT dan mastektomi dalam hal kesintasan hidup, kekambuhan lokal dan kontralateral, metastasis jauh serta *disease free survival*.[8]
Sebagai modalitas pilihan untuk kanker payudara stadium dini, BCT ternyata lebih disukai oleh wanita Indonesia. Lebih dari tiga perempat pasien menjalani BCT pada penelitian yang kami lakukan.[8] Penelitian terbaru ini bertujuan untuk menilai hasil kosmetik pada pasien yang menjalani BCT pada pasien dengan kanker payudara stadium T1-2N0.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif pada pasien kanker payudara yang menjalani perawatan di Departemen Radioterapi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Breast Center Jakarta antara Januari 2001 dan Desember 2010. Kriteria inklusi adalah perempuan dari semua umur, kanker payudara stadium T1-2N0 AJCC, jenis histologis adenokarsinoma, menerima BCT. Kriteria eksklusi adalah kasus kam-

buh, ada -nya komorbiditas, dan tidak patuh terhadap pengobatan yang direncanakan atau penyakit progresif selama radioterapi. Metode penelitian yang dipakai adalah metode Harvard, yang di perkenalkan oleh Jay Harris 1979, kerena merupakan metode yang paling banyak dan popular. Harvard *score* diklasifikasikan dalam penilaian *execelent, good, fair*, dan *poor*.\

Hasil Penelitian

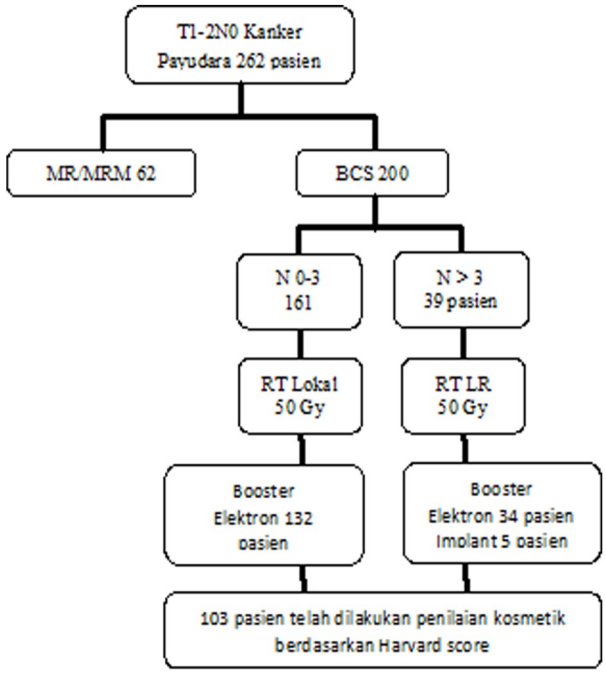
Sebanyak 200 (76,3%) dari 262 pasien kanker payudara stadium T1-2N0 menjalani BCT. Sebelas pasien yang menjalani radiasi juga menerima kemoterapi konkuren. Radiasi definitif setelah *Breast Conserving Surgery* diberikan kepada seluruh payudara dengan dosis 50 Gy menggunakan teknik konvensional, konformal tiga dimensi, atau teknik *field in field* dilanjutkan dengan booster tumor bed. Booster tumor bed dilakukan dengan radiasi eksterna atau brakiterapi implant. Radiasi lokoregional dilakukan apabila terdapat keterlibatan lebih dari 3 kelenjar getah bening axilla yang ditemukan secara patologis.

Tabel. 1 Karakteristik Pasien

Variabel (n = 200)		**n (%)**
Usia	< 40 tahun	40 (20)
	≥ 40 tahun	160 (80)
Menopause	Premenopause	121 (61,4)
	Postmenopause	76 (38,6)
Lokasi	Kanan	105 (52,5)
	Kiri	95 (47,5)
Ukuran Tumor	T1	56 (28,4)
	T2	141 (71,6)
pN	Negatif	128 (69,2)
	Positif	57 (30,8)
Histologi	Duktal invasive	163 (81,5)
Batas Sayatan	Tidak diketahui	36 (18,1)
	Negatif	155 (95,1)
	Close – Positif	8 (4,9)
Grade	1 – 2	117 (82,4)
	3	25 (17,6)
Invasi limfovaskuler	Positif	21 (70)
Invasi Ekstrakapsuler	Positif	14 (36,8)
Reseptor Esterogen	Negative	94 (52,8)
	Positive	84 (47,2)
Reseptor Progesteron	Negative	91 (51,1)
	Positive	87 (48,9)
Reseptor Her-2	Negative	111 (63,1)
	Positive	65 (36,9)
Subtipe	ER/PR(+)Her-2(-)	69 (39,4)
	ER/PR(+)Her-2(+)	36 (20,6)
	ER/PR(-)Her-2(+)	29 (16,6)
	ER/PR(-)Her-2(-)	41 (23,4)
Radioterapi	Ya	200 (100)
Kemoterapi Ajuvan		102 (51)
Terapi Hormonal		66 (33)
Trastuzumab		14 (7)
Median *Follow Up*, bulan		46
Rentang		0 – 130

Tabel 2 Hasil kosmetik pasca terapi konservasi payudara (n=103)

Skor Kosmetik	n	%
Excellent	21	20,3
Good	38	36,8
Fair	9	8,7
Poor	35	34



Gambar 1. Skema Pengobatan dan Distribusi Pasien Kanker Payudara T1-2N0. MR = Mastektomi Radikal. MRM = Mastektomi Radikal Modifikasi. BCS = *Breast Conserving Surgery*. N : Kelenjar Getah Bening yang Terlibat. RT: Radioterapi. LR : Lokoregional

Diskusi

Dalam proses penilaian hasil dari BCT dari segi bedah kosmetik, ada beberapa hal penting yang harus menjadi pertimbangan[10-15] :

- Faktor apa saja yang mempunyai kemungkinan untuk merusak hasil akhir dari sisi kosmetik BCT.
- Parameter apa saja yang di kaji
- Bagaimana pasien dapat di evaluasi
- Metode apa yang dipakai untuk evaluasi
- Skala apa yang dipakai untuk mengevaluasi

Dari semua hal yang dijabarkan dan dikaji, asimetri merupakan hal yang paling penting menjadi tolok ukur yang menjadikan BCT dinilai berhasil atau tidak.



Gambar 2 Hasil kosmetik pasca *Breast Conserving Treatment*

Asimetri sendiri dibagi dari berbagai segi[14] :

- Asimetri dalam ukuran/volume. Asimetri dalam ukuran kemungkinan besar merupakan salah satu kontributor yang paling penting dari sisi hasil kosmetik (lihat gambar 2A)
- Pembedahan dan radioterapi yang mengakibatkan fibrosis. Dari segi ukuran dan volume payudara tidak banyak berubah tetapi menyebabkan retraksi ke atas dari sulcus mamaria inferior dan nipple-areolar complex (NAC) lihat gambar 2B.
- Panjang dan bekas luka yang terlihat juga mendorong adanya asmetri (lihat gambar 2C)
- Aspek lain yang mengakibatkan asimetri adalah radioterapi. Termasuk di dalamnya adalah perbedaan warna, hiperpigmentasi, hipopigmentasi (lihat gambar 2D).

Penilaian kosmetik pasca BCT menggunakan *software* BCCT.core oleh Yu *et al* pada 51 pasien menunjukkan bahwa mayoritas pasien mendapatkan hasil *excellent* dan *good* (10% dan 72%).[16] Sedangkan pada penelitian di Thailand menunjukkan hasil kosmesis yang lebih mendekati penelitian ini. Sebanyak 127 wanita berusia rata-rata 52 tahun ikut dalam penelitian ini. Apabila menggunakan metode *Self-Reported Cosmetic Outcomes* (SRCO) didapatkan hasil *excellent, good, fair,* dan *poor* yaitu 2%, 68%, 30%, 0%. Apabila menggunakan metode *Self-Reported Breast Symmetry* (SRBS) yaitu 17%, 58%, 24% dan 1%. Sedangkan BCCT scores yaitu 24%, 39%, 32%, dan 6%.[17]

Pada penelitian ini, lebih dari separuh pasien yang mendapatkan hasil *excellent* dan *good*. Namun pasien yang mendapatkan hasil kosmetik yang buruk lebih dari sepertiga dari jumlah pasien. Hal ini mungkin disebabkan karena hanya setengah dari seluruh pasien dilakukan evaluasi kosmetiknya. Beberapa hal potensial yang dapat mempengaruhi hasil kosmetik berdasarkan penelitian oleh Yu antara lain volume jaringan yang dieksisi (64±35,8 vs 95,3±54,4 cm^3), lebar lapangan tangensial (8±1,1 vs 8,6±0,7 cm), D_{max} (%) (110,2±1,5 vs 111,6±1,7). Dalam analisis multivariat, hanya dosis maksimal merupakan faktor independen yang mempengaruhi kosmetik.[16]

Kesimpulan

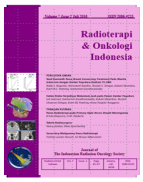
Dua pertiga pasien pasca *breast conserving treatment* mendapatkan hasil kometik yang memuaskan. Setiap pasien yang akan menjalani *breast conserving treatment* harus dilakukan seleksi yang ketat menyangkut volume jaringan yang akan direseksi dan homogenitas dosis radiasi. Penelitian ini mendorong evaluasi kosmetik dengan menggunakan metode yang valid dan akurat seperti software BCCT *core*.

Daftar Pustaka

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray,F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on 24/03/2016
2. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012. p. 1-28.
3. National Cancer Institute. PDQ® breast cancer treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2011 [cited 2012 May 03]. Available from: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional
4. Ruppel MB, Cole DJ. Symptomatic breast cancer. In: Poston GJ, Beauchamp RD, Ruer TJM, editors. Textbook of surgical oncology. United Kingdom: Informa UK Ltd; 2007. p. 115.
5. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. Radiother Oncol. 2007;84:84-101.
6. Yang SH, Yang KH, Li YP, Zhang YC, He XD, Song AL, et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol. 2008;19:1039-44.
7. Munshi A, Dutta D, Kakkar S, Budrukkar A, Jalali R, Sarin R, et al. Comparison of early quality of life in patients treated with radiotherapy following

mastectomy or breast conservation therapy: a prospective study. Radiother Oncol. 2010;97:288-93.
8. Nugroho RS, Soediro R, Siregar NC, Djoerban Z, Poetiray EDC, Gondhowiardjo S. Breast-conserving treatment versus mastectomy in T1-2 breast cancer: which one is better for Indonesian women? Med J Indones 2012; 21: 220-4
9. Immink JM, Putter H, Barterlink H, et al. Long-term cosmetic changes after breast-conserving treatment of patients with stages I-II breast cancer and included in EORTC' boost versus no boost' trial. Ann Oncol. 2012; 23(10): 2591-8.
10. Sneeuw KCA, Aaronson NK, Yarnold YR et al. Cosmetic and functional outcomes of breast conserving treatment for early stage breast cancer. 1. Comparison of patients' ratings, observers' ratings and objective assessments. Radiother Oncol 2000; 55(3): 219-32.
11. Cardoso MJ, Cardoso JS, Vrieling C, " Recommendation for the aesthetic evaluation of breast cancer conservative treatment. Breast Cancer Res Treat 2012; 135: 629-37
12. Cardoso M.J, Cardoso J, Santos AC, Barros H, and de Oliveira MC. Interobserver agreement and consensus over the esthetic evaluation of conservative treatment for breast cancer. Breast 2006; 15(1): 52-57
13. Vrieling C, Collette L, Fourquet A et al. The influence of patient,tumor and treatment factors on cosmetic results after breast-concerving therapy in EORTC' boost' trial. Radiother Oncol 2000; 15(1): 219-32.
14. Haloua MH, Krekel NMA, Jacobs GJA. Cosmetic outcome assesment following Breast-Conserving Therapy: A Comparison between BCCT.core Softcare and Panel Evaluation. International Journal of Breast Cancer 2014; Article ID 716860, 7 pages, 2014. doi:10.1155/2014/716860
15. Yu T, Eom KY, Jang NY, et al. Objective measurement of cosmetic outcomes of breast conserving therapy using BCCT.core. Cancer Res Treat 2016; 48(2): 491-8
16. Thanarpan P, Somrit M, Rungarun J, et al. Cosmetic outcomes and Quality of life in thai women post breast conserving therapy for breast cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16(11) 4685-90
17. Landis JR and Koch GG. The measurement of Observer agreement for categorical data. Biometric 1977; 33(1): 159-74.

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Penelitian Ilmiah

FAKTOR RISIKO TERJADINYA METASTASIS JAUH PADA PASIEN KANKER PAYUDARA

Juli Jamnasi[1], Soehartati Gondhowiardjo[1,2], Zubairi Djoerban[2,3], Nurjati Chaerani Siregar[2,4], Evert DC Poetiray[2], Anna Puspita Tunggono[1]

[1] Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
[2] Jakarta Breast Cancer, Jakarta, Indonesia.
[3] Departemen Hematologi Onkologi Medik RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
[4] Departemen Patologi Anatomi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Maret 2016
- Disetujui Mei 2016

Alamat Korespondensi:
dr. Juli Jamnasi
Departemen Radioterapi RSUPN Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
E mail: jamnasi@gmail.com

Abstrak/*Abstract*

Tujuan: Mengetahui faktor risiko yang berpengaruh dan lokasi tersering metastasis jauh pada pasien kanker payudara (KPD). **Metodologi:** Total 1.289 pasien kanker dari periode bulan Januari 2001 sampai Desember 2010 diteliti secara retrospektif. Dari 913 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dikelompokan menjadi tiga kelompok. Faktor risiko dengan uji *Chi-square* pada kelompok dengan metastasis (Kelompok I+II) dibandingkan dengan kelompok bebas-metastasis (Kelompok III); dan uji *Cox-regression* untuk mengidentifikasi kesintasan bebas metastasis (*DMFS*) **Hasil:** Status T3-T4, pN positif dan *subtipe triple-negative* secara signifikan berhubungan dengan kejadian metastasis jauh di kelompok metastasis dibandingkan kelompok bebas-metastasis ($p<0.05$). Status pN positif (HR: 2,51; IK95%: 1,65–3,83) dan derajat histopatologis grade-3 (HR: 1,67; IK95%: 1,06–2,64) secara bermakna berhubungan dan dapat memprediksikan DMFS untuk 5 dan 10 tahun. Lokasi tersering metastasis pada Kelompok I adalah: tulang (n=73; 64,6%), paru (n=33; 29,2%), hati (n=24; 21,2%), otak (n=1; 0,8%) dan payudara kontralateral (n=5; 0,8%). Sedangkan lokasi metastasis pada Kelompok II adalah tulang (n=76; 62,3%), paru (n=34; 27,9%), payudara kontralateral (n=26; 21,3%), hati (n=22; 18%), dan otak (n=13; 10,7%). **Kesimpulan:** Status T3 – T4, status pN positif, dan subtipe *triple-negative* yang bermakna secara statistik pada metastasis jauh ($p<0.05$). Lokasi tersering metastasis adalah tulang.

Kata kunci : Faktor risiko, kanker payudara, lokasi, metastasis jauh

Objectives: *To identify the risk factors and common sites of distant metastasis in breast cancer patients (BC).* ***Methods:*** *1.289 breast cancer patients from January 2001-December 2010 are retrospectively assesed. Of 913 patients that met the inclusion criteria; were grouped into three group . Risk factors were assessed using Chi-square on Metastasis group (Group I+II) vs Metastasis-free group (Group III); and Cox-regression analysis was used to identify 5-year and 10-year Distant Metastasis-Free Survival (DMFS)* ***Results:*** *T3-T4, pN positive and triple-negative subtype were significantly related to distant metastasis occurences in Metastasis group compares to Metastasis-free group ($p<0.05$). The pN-positive (HR: 2.51; 95%CI: 1.65 to 3.83) and histopathologic grade-3 (HR: 1, 67; 95%CI: 1.06 to 2.64) were significantly associated to and could predict the 5-year and 10-year DMFS in Metastasis-free-on-admittance group. Common locations of metastasis in Group I were: bone (n = 73; 64.6%), lung (n = 33; 29.2%), liver (n = 24; 21.2%), brain (n = 1; 0.8%) and contralateral breast (n = 5; 0.8%); while the common location of metastasis in Group II were: bone (n = 76; 62.3%), lung (n = 34; 27.9%), contralateral breast (n = 26; 21.3%), liver (n = 22; 18%), and brain (n = 13; 10.7%).* ***Conclusion:*** *The T3-T4 status, pN-positive and triple-negative subtype were statistically significant risk factors for distant metastasis ($p<0.05$). Most common sites for distant metastasis was bone.*

Keywords: *Breast cancer, distant metastasis, location, risk factors*

Hak Cipta ©2016 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Kanker payudara (KPD) merupakan salah satu penyakit keganasan terbanyak pada wanita. Tahun 2008, data GLOBOCAN menunjukkan terdapat 1,38 juta kasus baru dengan 458 ribu kematian di seluruh dunia, dan dinegara berkembang insiden mengalami peningkatan hingga 5% pertahun. Di Indonesia, insidens dan angka mortalitas dilaporkan sebesar 39.381 kasus dan 20.052 kematian di tahun yang sama. Di negara maju seperti Amerika Serikat dan Kananda, sekitar 70% kasus baru diketahui secara histopatologis pada KPD stadium awal, sedangkan di negara berkembang seperti Asia Tenggara, kebanyakan KPD terdiagnosis pada stadium III atau IV.[1,2]

Salah satu penyebab utama kematian pada KPD adalah metastasis jauh. Diperkirakan hampir sepertiga pasien baru yang terdiagnosa KPD, diprediksi akan mengalami metastasis dan kemudian meninggal dunia akibat metastasis tersebut. Median kesintasan hidup sejak ditemukan metastasis jauh adalah 3 tahun. Data *American Cancer Society* (ACS) menyebutkan bahwa kesintasan 5 tahun (*5-year survival rate)* pada KPD yang telah bermetastasis adalah sebesar 23,3%.[3,4] Penyebaran sel tumor keluar dari lokasi primer KPD dapat terjadi melalui darah (hematogen), pembuluh limfatik (limfogen) dan/ atau ekstensi langsung melalui dinding dada (perkontinuitatum). Metastasis jauh dapat terjadi dengan atau tanpa adanya kekambuhan lokal di payudara. Onset waktu terjadinya sulit diramalkan, tetapi terdapat beberapa faktor yang mungkin berpengaruh terhadap risiko terjadinya metastasis seperti ukuran tumor, dan/atau keterlibatan kelenjar getah bening, status hormonal, status HER2, invasi limfovaskuler, derajat histopatologis, kadar protein *uPA/PAI1* dan profil genetik.[5-10]

Lokasi tersering metastasis jauh pada KPD adalah tulang, hati, paru-paru, otak, dan payudara kontralateral. Pada pasien KPD jarang ditemukan metastasis lebih dari 1 lokasi secara bersamaan. Semakin banyak lokasi metastasis yang terlibat, semakin buruk juga kesintasan dan kualitas hidup pasien. Begitu juga beban metastasis secara langsung adalah beban biaya pengobatan yang harus ditanggung. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui faktor risiko dalam menurunkan angka metastasis jauh pada pasien KPD.

Metode

Total 1.289 pasien yang berobat di Departemen Radioterapi RSCM (DRT-RSCM) dan Jakarta Breast Center (JBC) dari periode Januari 2001- Desember 2010 diteliti secara retrospektif. Dari 913 pasien yang memenuhi kriteria inklusi,pasien dikelompokkan berdasarkan : kelompok I sebanyak 113 pasien (12,4%) dengan positif metastasis saat datang berobat; kelompok II sebanyak 122 pasien (15,3%) yang ditemukan positif metastasis sewaktu pasien menjalani terapi atau melakukan *followup* dan kelompok III sebanyak 678 pasien (72,3%) yang tetap bebas metastasis sampai dengan waktu *follow up* terakhir. (Tabel. 1).

Tabel 1. Karakteristik pasien yang dikelompokkan berdasarkan status metastasis pada saat pasien datang ke sentra pelayanan (n=913)

Faktor risiko	kelompok		
	I (n = 113)	II (n = 122	III (n = 678)
Median Usia (range)	52 tahun (26-84)	52 tahun (23-79)	51 tahun (25-94)
Status Pernikahan (%)			
Belum Menikah	14 (12,5)	17 (13,9)	83 (12,3)
Menikah	98 (87,5)	105 (86,1)	591 (87,7)
Menyusui (%)			
Tidak	24 (25,5)	35 (33,0)	172 (31,0)
Ya	70 (74,5)	71 (67,0)	383 (69,0)
Lokasi Tumor Primer (%)			
Kanan	53 (46,9)	67 (54,9)	349 (51,6)
Kiri	51 (45,1)	54 (44,3)	319 (47,1)
Bilateral	9 (8,0)	1 (0,8)	9 (1,3)
Riwayat KB Hormonal (%)			
Tidak	41 (87,2)	55 (90,2)	281 (84,1)
Ya	6 (11,1)	6 (9,8)	53 (15,9)
Menopause (%)			
Belum	51 (45,1)	63 (52,9)	363 (53,9)
Sudah	62 (54,9)	56 (47,1)	311 (46,1)
Status T (%)			
T1	1 (1,1)	10 (9,1)	75 (13,5)
T2	18 (19,8)	53 (48,2)	276 (49,7)
T3	17 (18,7)	27 (24,5)	112 (20,2)
T4	55 (60,4)	20 (18,2)	92 (16,6)
Status pN (%)			
N0	31 (34,1)	70 (63,6)	413 (74,4)
N1	30 (33,0)	30 (27,3)	119 (21,4)
N2	24 (26,4)	7 (6,4)	19 (3,4)
N3	6 (6,6)	3 (2,7)	4 (0,7)
Derajat Keganasan (%)			
Tipe 1	0 (0,0)	6 (7,6)	16 (5,6)
Tipe 2	17 (85,0)	43 (54,4)	200 (66,2)
Tipe 3	3 (15,0)	30 (38,0)	85 (28,1)
Riwayat Batas Sayatan (%)			
Bebas		73 (96,1)	261 (92,9)
Dekat (< 2mm)		1 (1,3)	12 (4,3)
Positif		2 (2,6)	8 (2,8)
ER (%)			
Positif	16 (30,8)	44 (40,4)	178 (47,6)
Negatif	36 (69,2)	65 (59,6)	196 (52,4)
PR (%)			
Positif	11 (21,2)	39 (37,5)	160 (42,8)
Negatif	41 (78,8)	65 (62,5)	214 (57,2)
HER2 (%)			
Positif	12 (22,6)	36 (35,3)	140 (38,4)
Negatif	41 (77,4)	66 (64,7)	225 (61,6)
Subtipe (%)			
Luminal	16 (30,8)	34 (33,3)	139 (38,2)
Luminal HER2	5 (9,6)	18 (17,6)	70 (19,2)
HER2	8 (15,4)	18 (17,6)	70 (19,2)
Triple-negative	23 (44,2)	32 (31,4)	85 (23,4)

Sejumlah 376 pasien dikeluarkan dari penelitian ini disebabkan menolak terapi, tidak datang kembali berobat, tidak selesai menjalani terapi, tidak datang untuk *follow up* atau data rekam medisnya tidak lengkap.

Faktor risiko dianalisis dengan menggunakan *Chi-square* membandingkan kelompok metastasis (kelompok I+II) dengan kelompok bebas metastasis (kelompok III). Analisis C*ox-regression* digunakan untuk mengetahui kesintasan bebas metastasis (*DMFS*) 5 dan 10 tahun pada kelompok bebas metastasis sewaktu pasien menjalani terapi atau melakukan follow-up (kelompok II+III).

HASIL

Status T3-T4, pN positif, dan *subtipe triple-negative* secara signifikan berkorelasi dengan kejadian metastasis pada kelompok metastasis (kelompok I+II) di bandingkan kelompok bebas metastasis, dengan p<0,05 (Tabel 2).

Status pN positif (HR: 2,51; IK95%: 1,65–3,83) dan derajat histopatologis grade-3 (HR: 1,67; IK95%: 1,06–2,64) secara bermakna berhubungan dan dapat memprediksikan DMFS untuk 5 dan 10 tahun pada

Tabel 2. Hubungan antara faktor risiko dengan terjadinya metastasis

Faktor risiko		kelompok metastasis n = 235	Kelompok bebas metastasis n = 678	
Status T (%)	**T1 - T2**	**81 (40,3)**	**351 (63,2)**	**p<0,05**
	T3 - T4	**120 (59,7)**	**204 (36,8)**	
Status pN (%)	**Negatif**	**101 (50,2)**	**413 (74,4)**	**p<0,05**
	Positif	**100 (49,8)**	**142 (25,6)**	
Derajat Keganasan (%)	Grade 1-2	6 (6,1)	16 (5,3)	p>0,05
	Grade 3	93 (93,9)	285 (94,7)	
ECE (%)	Negatif	14 (32,6)	34 (40,5)	p>0,05
	Positif	29 (67,4)	50 (59,5)	
ER (%)	Negatif	96 (61,5)	196 (52,4)	p>0,05
	Positif	60 (38,5)	178 (47,6)	
PR (%)	Negatif	106 (67,9)	214 (57,2)	p>0,05
	Positif	50 (32,1)	160 (42,8)	
HER2 (%)	Negatif	107 (69,0)	225 (61,6)	p>0,05
	Positif	48 (31)	140 (38,4)	
LVSI (%)	Negatif	16 (21,1)	6 (25,0)	p>0,05
	Positif	60 (78,9)	18 (75,0)	
Margin (%)	Negatif	78 (96,3)	261 (92,9)	p>0,05
	Positif	3 (3,7)	20 (7,1)	
Subtipe	***Triple-negative***	**55 (35,7)**	**85 (23,4)**	
	HER2- enriched	**26 (16,9)**	**70 (19,2)**	
	Luminal/HER2	**23 (14,9)**	**70 (19,2)**	**p<0,05**
	Luminal	**50 (32,5)**	**139 (38,2)**	

kelompok II dan kelompok III, kelompok bebas metastasis jauh sewaktu pasien menjalani terapi atau melakukan follow-up. (Tabel 3)

Lokasi tersering metastasis pada Kelompok I adalah: tulang (64,6%), paru (29,2%), hati (21,2%), otak (0,8%) dan payudara kontralateral (0,8%). Sedangkan lokasi metastasis pada Kelompok II adalah tulang (62,3%), paru (27,9%), payudara kontralateral (21,3%), hati (18%), dan otak (10,7%).

Diskusi

Penelitian ini dilakukan pada pasien di dua pusat kanker payudara di Jakarta, pasien yang memiliki banyak keragaman secara etnis, budaya, agama, pendidikan, dan latar belakang sosial lainnya. Kebanyakan pasien adalah pasien KPD stadium awal. Status T, pN dan subtipe histopatologis merupakan faktor risiko yang bermakna untuk terjadinya metastasis jauh KPD. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa pN dan derajat histopatologi, dapat digunakan untuk memprediksi DMFS 5 tahun dan 10 tahun. Pasien dengan pN-positif dengan kata lain,

Tabel 3. Korelasi faktor risiko dengan kesintasan bebas metastasis jauh untuk 5 tahun dan 10 tahun pada pasien kelompok II dan III (n=800)

		Kesintasan bebas metastasis / *Distant-Metastasis-Free Survival* (%)			
		5 Tahun	**10 Tahun**	**HR**	**IK 95%**
Usia (tahun)	≤ 49	85,3	80	0,93	0,65-1,33
	> 49	85	76,4		
Status menopause	Premenopause	85,5	85,1	0,98	0,68-1,41
	Postmenopause	79,4	77,3		
Lokasi Tumor primer	Kanan	86,1	76,6	1,49	0,21-10,75
	Kiri	83,9	80,5		
Status T	Lanjut (T3-4)	79,9	77,5	1,33	0,91-1,94
	Dini (T1-2)	85,6	75,9		
Batas Sayatan	Dekat + Positif	95,7	83,7	0,57	0,18-1,81
	Negatif	78,3	71,8		
pN	**Positif**	**69**	**54,6**	**2,51**	***1,65-3,83***
	Negatif	**87,5**	**79,2**		
ECE	Positif	65,4	54,6	1,46	0,75-2,86
	Negatif	74,8	60,1		
Derajat Keganasan	**3**	**75,2**	**54,7**	**1,67**	***1,06-2,64***
	1-2	**82,1**	**71,8**		
ER	Negatif	78,3	67,7	1,14	0,77-1,68
	Positif	80,2	65		
PR	Negatif	78,1	66,8	1,18	0,79-1,76
	Positif	82	67,3		
HER2	Negatif	80,3	55,5	1,25	0,83-1,88
	Positif	78,7	74,3		
Subtipe	*Triple-negative*	76,5	62,7	1,39	0,86-2,25
	HER2- enriched	80,3	74,9	0,93	0,52-1,64
	Luminal/HER2	76,9	73,2	0,92	0,52-1,64
	Luminal	82,9	48,7	Ref	

pasien dengan keterlibatan nodal memiliki 2,51 risiko lebih tinggi untuk ditemukan metastasis dibandingkan tanpa keterlibatan nodal. Meskipun penelitian ini tidak dapat membuktikan prosedur pengobatan yang memadai yang dapat menurunkan risiko metastasis, beberapa penelitian dari Amerika Utara dan Eropa melaporkan hasil yang bermakna, mereka juga menyimpulkan bahwa pasien ER-positif memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk ditemukan metastasis tulang, sementara pasien KPD invasif lobular cenderung ditemukan metastasis ke saluran pencernaan atau ovarium.[11]

Sebuah studi dari MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Amerika Serikat pada tahun 2005 mengkaji secara retrospektif 226 pasien KPD stadium I sampai III, yang mengalami respon komplit secara patologik pasca khemoterapi neoadjuvan namun mengalami metastasis jauh di kemudian hari. Didapatkan bahwa faktor-faktor risiko yang bermakna pada penelitian tersebut adalah status menopause, stadium III, dan diseksi KGB aksilla kurang adekwat (kurang dai 10). Dengan demikian, uji coba terkontrol secara acak dengan sampel lebih banyak dianjurkan untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat.[12] Penelitian ini tidak dapat membuktikan hubungan antara status ER/PR/HER2, waktu tunda ketika didiagnosa KPD sampai menjalani perawatan; dengan kejadian jauh-metastasis. Penelitian *multicenter* dengan sampel yang lebih besar dianjurkan.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini, status T3 – T4, status pN positif, dan subtipe *triple-negative* merupakan faktor risiko KPD yang bermakna secara statistik pada metastasis jauh ($p<0.05$) pada kelompok metastasis dibandingkan dengan kelompok bebas metastasis. Status pN positif dan derajat histopatologis grade-3 terdapat korelasi erat dengan kesintasan bebas dari metastasis dalam rentang 5 tahun maupun 10 tahun (DMFS). Lokasi tersering metastasis jauh adalah tulang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistic. Cancer Journal for Clinician. 2011; 61: 69-90.
2. Coughlin SS, Ekwueme DU. Breast cancer as a global health concern. Cancer Epidemiology. 2009; 33: 315-8.
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2011 – 2012. Atlanta: American Cancer Society. 2011; p.1-28.
4. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia *C.* The decline in breast cancer mortality in Europe: An Update (to 2009). The Breast. 2012;21 (1):77-82.
5. Foekens JA, Peters HA, Look MP, Portengen H, Schmitt M, Kramer MD, et al. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. Cancer Research. 2000; (60):636-43.
6. Konecny G, Untch M, Arboleda J, Wilson C, Kahlert S, Boettcher B, et al. Her-2/neu and urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor in breast cancer. Clinical Cancer Research. 2001;(7):2448-57.
7. Janicke F, Prechtl A, Thomssen C, Harbeck N,. Meisner C, Untch M, et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. Journal of National Cancer Institute. 2001;(93):913-20.
8. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M. Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. Journal of Clinical Oncology. 2002;(20):1000-7.
9. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen I.J, Thomssen C, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. Journal of National Cancer Institute. 2001; (94):116-28.
10. Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-Van Gelder ME, Klijn JG, Krüger A, et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). Cancer Research. 2001; (62):4617-22.
11. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M , et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. 2002; (415):530-6.
12. Gonzalez-Angulo AM, McGuire SE, Buchholz TA, Tucker SL, Kuerer HM, Rouzier R, et al. Factors Predictive of Distant Metastases in Patients With Breast Cancer Who Have a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(28): 7098-104.

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

TEKNIK *RADIOSURGERY*

Henry Kodrat[1], Rima Novirianthy[2]

[1]*Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan, Karawaci, Indonesia*
[2]*Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, RSUD dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh, Indonesia*

Informasi Artikel
Riwayat Artikel

- Diterima Maret 2016
- Disetujui Mei 2016

Alamat Korespondensi:

dr. Henry Kodrat , Sp.Onk.Rad

Email: henrykodrat@gmail.com

Abstrak/Abstract

Stereotactic radiosurgery (SRS) merupakan teknik radioterapi lanjutan yang menggunakan prinsip navigasi stereotaktik untuk penentuan target radiasi, pencitraan 3 dimensi untuk pendefinisian target dan pemberian radiasi dosis tinggi dalam fraksi tunggal yang bersifat ablatif. Modalitas terapi ini banyak digunakan untuk tatalaksana berbagai kelainan Intrakranial karena bersifat non-invasif. SRS dapat diberikan dengan berbagai alat dan teknik. Tujuan artikel ini untuk memberikan gambaran umum berbagai teknik SRS disertai keuntungan dan kerugian dari masing-masing teknik.
Kata kunci: stereotaktik**,** *radiosurgery*, teknik

Stereotactic radiosurgery (SRS) is an advanced radiotherapy technique, which applies the stereotactic principle to navigate target localization, three-dimensional imaging for targets definition and ablative high radiation dose in single fraction. This treatment modality is widely used for various intracranial disorders, because of its non-invasive nature. SRS can be delivered with various platforms and techniques. The purpose of this article is to provide an overview of the various radiosurgery techniques with advantages and disadvantages of each technique.
***Keyword** : stereotactic, radiosurgery, techniques*

Hak cipta ©2016 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

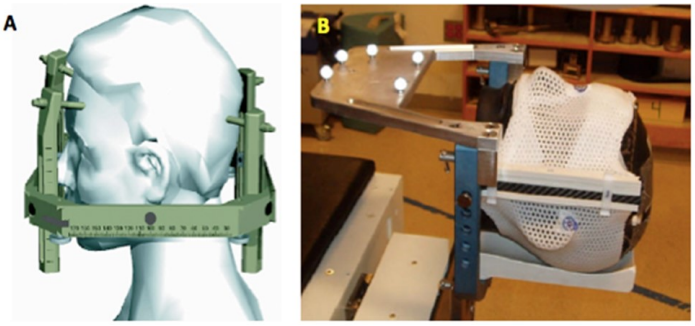
Stereotactic radiosurgery (SRS) diperkenalkan oleh dr. Lars Leksell, seorang ahli bedah saraf Swedia pada tahun 1951. Beliau menggunakan pesawat *orthovoltage* sebagai sumber radiasi pengion terfokus dengan ukuran berkas sempit untuk mengobati lesi intrakranial. Tempat masuk berkas sinar ini didistribusikan merata di seluruh konveksitas dari kranium. Tujuan beliau menggunakan teknik ini adalah untuk menciptakan metode destruksi lesi intrakranial dengan sifat non-invasif. Metode ini digunakan terutama untuk lesi yang sulit dicapai dengan-pembedahan konvensional.[1,2]
Dengan berjalannya waktu dan dilakukannya beberapa eksperimental oleh Lawrence dengan ion berat dan Kjellberg dengan sumber radiasi proton, Leksell dan kolega menciptakan alat radiasi GammaKnife® pada tahun 1967. GammaKnife® yang pertama menggunakan sumber radiasi sinar gamma dari radioaktif Cobalt-60. Sumber radiasi ini tersusun dalam kubah berbentuk helm. Pada saat itu, prosedur SRS belum menggunakan metode pencitraan menggunaan *Computerized Tomography Scan*(CT-Scan),tetapi hanya menggunakan angiografi dan politomografi. Oleh karena itu hanya dapat digunakan untuk tatalaksana malformasi arteriovenosa, adenoma hipofisis dan schwannoma vestibular.[1,2]

CT-Scan ditemukan pada dasawarsa 1970-an. Sejak saat itu CT-Scan mulai digunakan untuk lokalisasi dan penentuan target radiasi. Penggunaan CT-Scan sangat membantu dalam lokalisasi target radiasi. Pada tahun 1982, Betti dan Colombo berhasil memodifikasikan akselerator linier (*linear accelerator*/LINAC) sehingga mampu digunakan untuk SRS. Hal ini cukup menguntungkan karena LINAC lebih tersedia dan harganya lebih murah dibandingkan pesawat GammaKnife® atau akselerator ion berat.[1]

Pengertian SRS

SRS merupakan radioterapi dengan teknik tinggi yang menggabungkan prinsip navigasi stereotaksis dalam penentuan lokasi target radiasi, penggunaan pencitraan 3 dimensi untuk pendefinisian target, disertai dengan pemberian radiasi dosis tinggi dalam fraksi tunggal yang bersifat ablatif.[3]

Konsep "stereotaksis" memungkinkan lokalisasi yang tepat untuk titik target karena menggunakan sistim koordinat untuk navigasi penentuan lesi. Konsep "stereotaksis" ini dilakukan melalui pemasangan secara bersamaan alat immobilisasi yang *rigid* dengan aplikasi masker lokalisasi stereotaktik. Terdapat berbagai jenis sistim masker streotaktik antara lain masker invasif seperti masker stereotaktik Leksell, masker Spiegel-Wycis, masker Todd-Wells, dan masker non invasif yang dikenal dengan metode *frameless radiosurgery* (Gambar 1). Menurut studi dari Ramakhrisna N dkk,[7] tidak ada perbedaan dalam hal akurasi antara masker invasif dibandingkan dengan masker non invasif. Walaupun lebih banyak dijumpai pergerakan intra-fraksi dengan masker non-invasif, namun masih dalam batas kewajaran dalam prosedur stereotaktik. Pada metode masker non-invasive sangat dianjurkan untuk menggunakan verifikasi *image-guided* berupa foto kiloVoltage (kV) planar atau dengan *cone-beam* CT-Scan.[3-7]



Gambar 1. (A) Masker invasif Leksell G Frame. (B) Masker non-invasif: *frameless mask*[7]

Konsep visualisasi target radiasi dengan menggunakan pencitraan 3 dimensi dilengkapi dengan penanda fidusial pada masker lokalisasi stereotaktik. Penanda fidusial ini berguna untuk memastikan kesesuaian sistim koordinat pencitraan dan sistim koordinat stereotaktik. Hal ini penting karena dapat memastikan lokalisasi dari setiap *voxel* yang dihasilkan dari pencitraan dengan lokasi sebenarnya menurut koordinat stereotaktik, sehingga klinisi dapat melakukan prosedur ablatif pada lokasi yang tepat.[3,4]

Persyaratan dapat dilakukannya SRS adalah penentuan target radiasi secara tepat, batas tumor dapat didefinisikan secara jelas, ukuran tumor dengan diameter maksimal < 4 cm, terdapat jarak antara tumor dan jaringan sehat, penentuan dosis berdasarkan diagnosis patologi, serta sebaran dosis yang curam di luar target radiasi sehingga dosis jaringan sehat di luar target dapat serendah mungkin.[3]

Berbagai teknik SRS

SRS berdasarkan sumber radiasi dapat dibagi menjadi 3 tipe, yaitu sinar gamma dari peluruhan radioaktif Kobalt-60, foton dan partikel proton. Pesawat yang menggunakan sinar gamma adalah GammaKnife®. Pesawat yang menggunakan foton adalah LINAC dengan spesifikasi khusus, contohnya adalah Tomotherapy®, Novalis® dan Vero®; dan LINAC yang dipasang pada lengan robot pada CyberKnife®. Pesawat yang menggunakan partikel proton adalah akselerator proton.[3-5]

Ada 4 skema dasar dari pemberian terapi radiasi pada SRS, yaitu fiksasi dari pasien dan fiksasi dari sumber berkas radiasi (contohnya terapi proton); pergeseran pasien dan fiksasi dari sumber berkas radiasi (contohnya pesawat GammaKnife®); fiksasi pasien dan pergeseran dari sumber berkas radiasi (CyberKnife® dan LINAC); dan pergeresaran pasien dan pergeseran dari sumber berkas radiasi (Tomotherapy®).[8]

Terdapat beberapa teknik dalam SRS. Beberapa teknik yang penting antara lain:

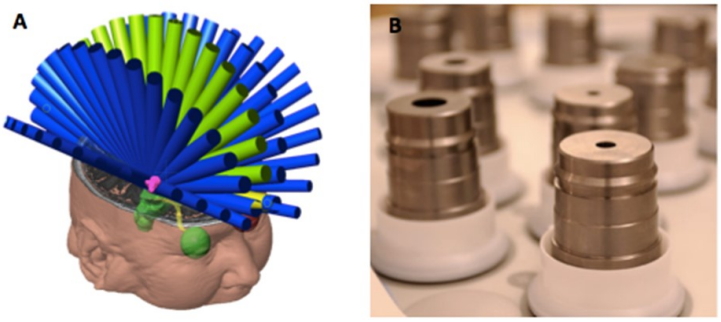
(i) Lengkung sirkuler *(circular arc)*

Teknik lengkung sirkuler menggunakan gabungan beberapa teknik lengkung konvergen (*converging arc*) (Gambar 2). Teknik lengkung konvergen merupakan salah satu metode yang diciptakan pertama kali untuk SRS. Metode ini menggunakan kombinasi dari penyudutan *couch* dan *gantry* dengan satu atau beberapa isosenter diletakkan pada volume target. Untuk panjang lengkungan sirkuler yang sama disertai dengan pembebanan berkas sinar yang sama dan penyudutan *couch* yang sama, dapat menghasilkan distribusi isodosis menyerupai elips. Untuk tumor yang besar dan bentuknya kompleks dapat menggunakan beberapa isosenter untuk dapat meliputi seluruh target radiasi dengan dosis adekuat, namun konsekuensinya dapat menyebabkan peningkatan heterogenitas dosis dan

waktu terapi yang lebih panjang.[9-11]

Teknik lengkung sirkuler digunakan pada pesawat GammaKnife® dan pesawat LINAC yang dilengkapi dengan kolimator berbentuk kerucut. Kolimator berbentuk kerucut pada pesawat LINAC memiliki ukuran lebih beragam dibandingkan pesawat GammaKnife®, sehingga dapat mengurangi jumlah isosenter untuk mencakup seluruh target radiasi. [9,10]

Untuk perencanaan radiasi dengan teknik lengkung sirkuler, ada beberapa aspek yang perlu diperhatikan sehingga dapat mencapai konformalitas target radiasi. Aspek tersebut antara lain: jumlah dari lengkung, panjang lengkung, pengaturan penyudutan dari tiap lengkung, pembebanan dari tiap lengkung dan jumlah isosenter. Pergerakan *gantry* pada teknik lengkung sirkuler adalah statik dan laju dosis tetap. [9,10]



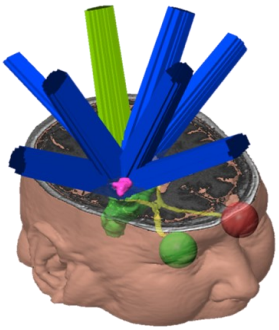
Gambar 2. (A) Teknik SRS lengkung sirkuler
(B) Kolimator berbentuk kerucut.

(ii) Radioterapi konformal 3 dimensi (*3- dimensional conformal radiotherapy/3-CRT*)

Radioterapi konformal 3 dimensi merupakan konsep radiasi yang menggunakan konsep pengaturan berkas sinar yang lebih kompleks agar diperoleh cakupan sinar yang disesuaikan dengan bentuk tumor yang disebut dengan konformalitas, Selain konformalitas, 3D-CRT bertujuan untuk mengurangi dosis radiasi pada jaringan sehat dan untuk memperoleh sebaran dosis homogen. [9,10] (Gambar 3)

Teknik 3D-CRT menggunakan pengaturan berkas sinar statik di mana bentuk lapangan radiasi mengikuti bentuk proyeksi volume target pada *beam–eye view* (BEV) dan harus menggunakan 1 isosenter. Bentuk lapangan radiasi dibentuk dengan menggunakan kolimator berbilah multipel (*multileaf collimator* / MLC). Untuk SRS lebih dianjurkan menggunakan *micro-MLC* (mMLC), agar diperoleh konformalitas, akurasi dan presisi yang lebih baik. Keuntungan dari penggunaan mMLC dibandingkan dengan kolimator kerucut adalah distribusi dosis yang sebanding namun homogenitas yang lebih baik. [9,10]

Pada saat perencanaan radiasi dengan teknik ini, sejumlah berkas sinar diperlukan untuk mencapai konformalitas. Semakin sedikit berkas sinar, konformalitas semakin berkurang dan dosis pada jaringan sehat akan bertambah. Teknik ini lebih sesuai untuk lesi berbentuk konveks. Untuk lesi konkav, lebih dianjurkan menggunakan teknik lain, dosis pada jaringan sehat akan lebih banyak dan lebih tinggi jika menggunakan teknik ini. [9,10]



Gambar 3. Teknik SRS radioterapi konformal 3 dimensi

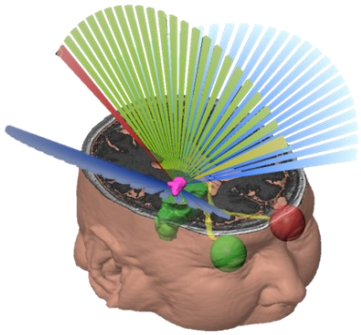
(iii) Lengkung konformal dinamik(*Dynamic conformal arc / DCA*)

Teknik lengkung konformal dinamik biasanya digunakan pada pesawat LINAC, di mana perencanaan radiasi dengan kombinasi rotasi *gantry* yang bersifat dinamik dan *couch*. Kecepatan pergerakan *gantry* dan laju dosis bersifat tetap tanpa ada perubahan fluensi berkas sinar. Teknik ini menggunakan konsep berkas sinar konformal dan lengkung untuk mengurangi dosis jaringan sehat akan menghasilkan distribusi dosis seperti elips. Teknik ini memiliki beberapa keuntungan yaitu, tidak ada lapangan *opposing lateral*, sehingga distribusi dosis menjadi lebih curam di perbatasan tumor dan jaringan sehat, petugas tidak perlu sering masuk ke ruangan terapi, karena biasanya lebih sedikit lengkung yang dibutuhkan dibandingkan teknik lengkung sirkuler, waktu terapi yang lebih singkat dan jumlah *monitor units* (MU) yang lebih sedikit. Kelemahan teknik ini adalah konformalitas tidak sebaik teknik *intensity*

modulated radiation therapy (IMRT) untuk target yang bentuknya kompleks. [9,10]

Teknik lengkung konformal dinamik dapat menggunakan kolimator berbentuk kerucut atau MLC. Apabila menggunakan kolimator berbentuk kerucut, variasi kombinasi ukuran kolimator, penempatan isosenter dari beberapa isosenter dan waktu terapi diatur untuk mencapai konformalitas. [9,10] (Gambar 4) Apabila menggunakan MLC, bentuk lapangan radiasi akan disesuaikan dengan bentuk target radiasi dan keberadaan struktur normal disekitarnya dan akan menggunakan 1 isosenter. Untuk mencapai konformitas target radiasi, biasanya 3 atau 4 lengkung non koplanar cukup untuk menghasilkan distribusi dosis yang diharapkan. [9,10]

Pada saat perencanaan radiasi dengan teknik ini, hal-hal yang perlu diperhatikan adalah jumlah lengkung, panjang lengkung, pengaturan dari lengkung dan fluensi harus sama. [9,10]

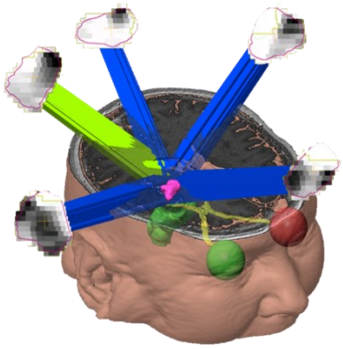


Gambar 4. Teknik SRS lengkung konformal dinamik

(iv) Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)

IMRT merupakan teknik radioterapi 3D-CRT tahap lanjut yang memberikan radiasi dengan konformalitas tinggi terhadap target radiasi yang bentuknya sederhana maupun kompleks, di mana setiap berkas sinar mempunyai intensitas inhomogen karena pengaturan berkas sinar dan intensitas setiap berkas sinar dilakukan secara terkomputerisasi (Gambar 5). Perencanaan radiasi yang dilakukan dengan optimasi komputer dikenal sebagai *inverse planning*. Untuk memodulasi intensitas sehingga dihasilkan distribusi dosis yang diharapkan, setiap berkas sinar akan memiliki beberapa segmen dengan intensitas berbeda. Pada IMRT digunakan *gantry* statik. [9,10]

Keuntungan dari IMRT adalah dapat menghasilkan distribusi dosis untuk target yang bentuknya kompleks dan berbentuk konkav, pinggir dosis yang turun cepat (*rapid fall off*), sehingga dosis pada jaringan sehat lebih rendah dan distribusi dosis yang homogen dalam tumor. Kelemahan dari IMRT adalah waktu terapi yang lebih lama, jumlah monitor unit (MU) yang lebih banyak dan paparan dosis rendah pada jaringan sehat yang lebih luas. [9-11]

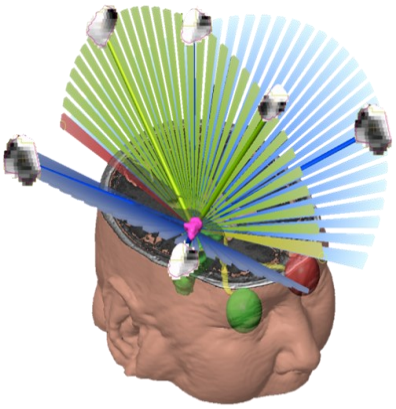


Gambar 5. Teknik SRS *intensity modulated radiation therapy*

(v) Volumetric Modulated radiation therapy (VMAT) – Hybrid arc

VMAT merupakan pengembangan dari teknik IMRT, di mana pada VMAT menggunakan *gantry* dinamik. Pada VMAT, terdiri dari dari 3 komponen, yaitu modulasi intensitas berkas sinar, modulasi laju dosis dan modulasi dari kecepatan putaran *gantry*. VMAT dapat diberikan dengan beberapa putaran dalam 1 lengkung, baik searah jarum jam, maupun berlawanan jarum jam. Keuntungan dari VMAT dibandingkan dengan IMRT adalah distribusi dosis dan homogenitas sebaik IMRT, namun waktu terapi dan jumlah MU yang lebih sedikit (Gambar 6). [11-13]

Hybrid Arc® merupakan kombinasi dari DCA dan IMRT, jadi hampir menyerupai VMAT. Perbedaan mendasar dengan VMAT adalah 1 putaran untuk setiap lengkung, laju dosis konstan dan kecepatan *gantry* konstan. Teknik ini lebih baik dibandingkan IMRT dalam hal efektivitas, yaitu waktu terapi dan jumlah MU yang lebih sedikit, namun untuk konformalitas pada target konveks lebih baik dengan IMRT. [11,14]



Gambar 6. Teknik SRS *volumetric modulated arc therapy*

Kesimpulan

Terdapat beberapa teknik dalam SRS. Penentuan teknik yang digunakan harus ditentukan berdasarkan kebutuhan pasien dengan mempertimbangkan keuntungan dan kerugian. Teknik lengkung sirkuler merupakan teknik SRS dengan konformalitas terbaik, namun memiliki kelemahan berupa waktu terapi yang lama, jumlah MU yang tinggi, dan distribusi dosis yang tidak homogen. Pemberian SRS dengan teknik dinamik lebih efisien dalam hal waktu terapi dan jumlah MU dibandingkan dengan teknik statik. 3D-CRT dan IMRT menghasilkan distribusi dosis yang homogeny. Kombinasi lengkung dinamik dan IMRT dalam teknik Hybrid-Arc® dan VMAT dapat memberikan keuntungan berupa distribusi dosis dengan konformalitas tinggi dan homogen, namun jumlah MU yang lebih rendah dan waktu terapi yang lebih singkat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Schulder M, Patil V. The history of stereotactic radiosurgery. In: Chin LW, Regine WF (ed). Principles and practice of stereotactic radiosurgery. New York: Springer, 2008. p. 3-7.
2. Lasak JM, Gorecki JP. The history of stereotactic radiosurgery and radiotherapy. Otolaryngol Clin N Am 2009; 42: 593-599.
3. Sheehan JP, Schlesinger D, Yen CP. The radiobiology and physics of radiosurgery. In: Winn RH (ed). Youmans neurological surgery. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2011. p. 2563-2570.
4. Simpson JR, Drzymala RE, Rich KM. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy. In: Brady LW, Heilmann HP, Molls M (ed). Technical basis of radiation therapy. Practical clinical applications. 4th ed. Berlin: Springer 2006. p. 233 – 251.
5. Niranjan A, Maitz AH, Lunsfold A, Gerszten PC, Flickinger JC, Kondziolka D et al. Radiosurgery techniques and current devices. Prog Neurol Surg 2007; 20: 50 – 67.
6. Heller C, Yu Cheng, Apuzzo MLJ. Techniques of stereotactic radiosurgery. In: Chin LW, Regine WF (ed). Principles and practice of stereotactic radiosurgery. New York: Springer, 2008. p. 25-30.em for intracranial lesions. Radiother Oncol 2010; 95: 109-115.
7. Ramakhrisna N, Rosca F, Friesen S, Tezcanli E, Zygmanszki P, Hacker F. A clinical comparison of patient setup and infra-fraction motion using frame-based radiosurgery versus a frameless image-guided radiosurgery system for intracranial lesions. Radiother Oncol 2010; 95: 109-115.
8. Ma LJ, Murphy M. Designing, building and installing a stereotactic radiosurgery unit. In: Chin LW, Regine WF (ed). Principles and practice of stereotactic radiosurgery. New York: Springer, 2008. p. 91-103.
9. Huang Chi. Treatment of multipel brain metastases using stereotactic radiosurgery with single-isocenter volumetric-modulated arc therapy: comparison with conventional dynamic conformal arc and static beam stereotactic radiosurgery [Tesis]. Durham: Duke University. 2012.
10. Shepard DM, Yu C, Murphy M, Bussiere MR, Bova FJ. Treatment planning for stereotactic radiosurgery. . In: Chin LW, Regine WF (ed). Principles and practice of stereotactic radiosurgery. New York: Springer, 2008. p. 69-90.
11. Gevaert T, Levivier M, Lacornerie T, Verellen D, Engels B, Reynaert N. Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of arterivenous malformations and acoustic neuromas. Radiother Oncol 2013; 106: 192 – 197.
12. Zhao B, Yang Y, Li X, Li T, Heron DE, Saiful Hug M. Is high-dose rate dose rate RapidArc based radiosurgery dosimetrically advantageous for the treatment of intracranial tumors? Med Dosim 2015; 4(1): 3-8.
13. Wang JZ, Pawilicki T, Rice R, Mundt AJ, Shandu A, Lawson J et al. Intensity-modulated radiosurgery with rapidarc for multiple brain metastases and comparison with static approach. Med Dosim 2013; 37: 31 – 36.
14. Robar JL, Thomas C. Hybrid Arc: A novel radiation therapy technique combining optimized dynamic arcs and intensity modulation. Med Dosim 2012; 37: 358 – 368.

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Tinjauan Pustaka

SECONDARY MALIGNANCY PASCA RADIOTERAPI

Fathiya Juwita Hanum, Sri Mutya Sekarutami
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel
Riwayat Artikel
- Diterima Juni 2016
- Disetujui Juli 2016

Alamat Korespondensi:
dr. Fathiya Juwita Hanum
Departemen Radioterapi RSUPN Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
E mail:
fathiyajuwitahanum46@gmail.com

Abstrak / Abstract

Perkembangan teknologi kedokteran dibidang Radioterapi dalam pengobatan kanker telah berdampak terhadap angka harapan hidup pasien kanker yang menjadi lebih tinggi. Hal ini juga diiringi dengan meningkatnya risiko terjadinya *secondary malignancy* pasca radiasi. Efek *bystander* radiasi menyebabkan sel yang tidak menjadi target radiasi, tapi posisinya berdekatan dengan sel target pada saat terjadinya paparan radiasi juga terkena dampak radiasi secara biologis. Berbagai strategi telah dikembangkan untuk memperbaiki rasio terapeutik pada banyak kasus keganasan yang diterapi dengan radiasi. Hal ini diharapkan dapat meningkatkan kemungkinan kontrol lokal pada tumor sekaligus mengurangi efek samping terhadap jaringan sehat disekitarnya yang tidak menjadi target radiasi.
Kata kunci : radioterapi, *secondary malignancy, bystander effect*

The development of medical technology in radiotherapy for cancer treatment has increase life expectancy of cancer patients. It is also cause the risk of secondary malignancy after radiation therapy. Bystander effect of radiation causes adjacent non targetted cells also affected biologically . Various strategies have been developed to improve the therapeutic ratio in many cases of malignancy treated with radiation . This is expected to increase the likelihood of local control of the tumor while reducing the side effects on organ at risk.
Keywords*: radiotherapy, secondary malignancy, bystander effect*

Hak Cipta ©2016 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Seiring berkembangnya ilmu kedokteran dalam pengobatan kanker, angka harapan hidup pasien kanker menjadi lebih tinggi. Jumlah *survivor* kanker meningkat hingga tiga kali lipat sejak lebih dari tiga dekade terakhir. Di Amerika Serikat jumlahnya mencapai lebih dari 10 juta orang. Namun rangkaian pengobatan kanker seperti radioterapi dan kemoterapi, terlebih kombinasi keduanya dapat meningkatkan risiko terjadinya *secondary malignancy* pada masa yang akan datang.[1, 2, 3]

Secondary malignancy merupakan kejadian kanker primer kedua setelah melewati periode laten tertentu pasca terapi kanker pertama, yang berhubungan dengan terapi sebelumnya. Dengan meningkatnya jumlah *survivor* kanker, risiko *secondary malignancy* juga mengalami peningkatan. Selama periode *follow-up* pasca terapi, proporsi pasien yang mengalami *secondary malignancy* relatif besar, frekuensinya berkisar antara 1 hingga lebih dari 10%, tergantung usia dan jenis kelamin.[4, 5]

Namun perlu diingat bahwa pengobatan kanker bukanlah satu-satunya penyebab kejadian *secondary malignancy*. Beberapa faktor predisposisi seperti *hereditary cancer syndrome* dan pola hidup yang salah pasca terapi kanker juga berperan penting dalam kejadian *secondary malignancy*.

Efek Radiasi Terhadap Jaringan Normal

Berdasarkan waktu terjadinya, efek radiasi terhadap jaringan dapat diklasifikasikan dalam tiga kelompok :[8]

Efek akut . Perubahan terjadi pada 6 bulan pertama pasca radiasi. Jika dosis radiasi yang diberikan cukup

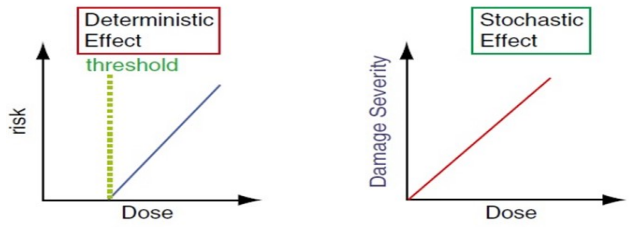
tinggi hingga melampaui batas toleransi, akan menyebabkan terjadinya kematian jaringan/organ. [8]

Efek subakut. Perubahan terjadi pada 6 - 12 bulan pasca radiasi. Degenerasi parenkimal sekunder yang terjadi pada tahap ini akan menyebabkan menurunnya resistensi jaringan terhadap radiasi.[8]

Efek kronik. Perubahan terjadi setelah 12 bulan pasca radiasi. Pada tahap ini dapat terjadi proses karsinogenesis, mutasi genetik dan aberasi kromosom.[8]

Efek akut dan subakut radiasi termasuk kedalam **efek deterministik** (*non-random effects*). Tingkat kerusakan yang ditimbulkan efek ini tergantung pada besar dosis yang diberikan, dimana kerusakan jaringan akan terjadi pada dosis yang melebihi ambang batas toleransi. Misalnya jika dosis *total body irradiation* > 5 Gy akan menyebabkan supresi *bone marrow*, maka pada dosis < 5 Gy supresi *bone marrow* ini tidak akan terjadi. Contoh dari efek deterministik diantaranya katarak, eritema kulit, sterilitas, myelitis radiasi dan fibrosis.[3, 8]

Efek kronik radiasi termasuk kedalam **efek stokastik** (*random effects*). Untuk terjadinya efek ini tidak ada batasan dosis tertentu. Peningkatan dosis akan meningkatkan kemungkinan terjadinya efek, namun tidak berhubungan dengan tingkat keparahannya. Karsinogenesis, mutasi genetik dan aberasi kromosom merupakan contoh dari efek stokastik.[3, 4, 8]



Gambar 1. Grafik Efek Deterministik dibandingkan Stokastik

Karsinogenesis Radiasi

Karsinogenesis merupakan proses pertumbuhan kanker yang ditandai dengan terjadinya proliferasi sel yang cepat dan tidak terkontrol. Pertumbuhan kanker pada jaringan terjadi melalui beberapa tahapan yang sacara umum dapat dibagi kedalam 4 fase : inisiasi neoplastik, promosi, konversi dan progresi.[10]

Inisiasi neoplastik terjadi karena adanya satu atau beberapa mutasi pada sel tunggal yang menjadi dasar evolusi klonal dari kanker. Hal ini menyebabkan sel yang awalnya normal berkembang menjadi ganas, ditandai dengan kemampuan proliferasi sel yang tidak terbatas. Pada tahapan selanjutnya pertumbuhan kanker tergantung pada proses promosi, meliputi komunikasi interseluler yang melibatkan faktor pertumbuhan (*growth factors)*, hormon dan lingkungan. Selama proses konversi sel preneoplastik menjadi sel ganas, terjadi pula proses mutasi pada gen lain yang terakumulasi, hal ini dipicu oleh meningkatnya instabilitas genom.[10]

Radiasi telah lama diketahui bersifat sitotoksik dan karsinogenik. Radiasi pengion adalah karsinogen yang efektif. Memiliki kemampuan masuk ke dalam sel, mengeluarkan energi secara acak dan menyebabkan transformasi maligna pada berbagai jaringan yang berbeda. Transformasi ini disebabkan oleh kerusakan DNA pada sel yang mendapat radiasi dengan cara mengubah program genetik sehingga menimbulkan pertumbuhan dan proliferasi sel yang abnormal. Kegagalan dalam memperbaiki kerusakan DNA menyebabkan kumpulan mutasi gen yang bersifat permanen pada jaringan yang diradiasi ditandai dengan instabilitas genom.[1, 11, 12, 13, 14]

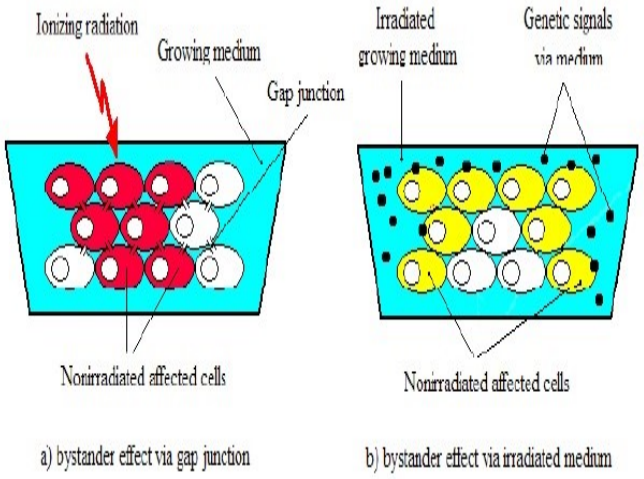
Perubahan atau kerusakan pada materi genetik dapat pula terjadi akibat radiasi pada sitoplasma sel bahkan pada sel yang berada di sekitar atau berdekatan dengan sel yang terpapar radiasi. Efek biologi yang timbul pada sel yang tidak menjadi target radiasi, tapi posisinya berdekatan dengan sel target pada saat terjadinya paparan radiasi disebut sebagai efek ***bystander***.[15, 16]

Penggunaan *single particle microbeam*, memungkinkan satu sel tertentu untuk diradiasi dan efek biologi yang terjadi pada sel disekitarnya dapat diamati. Penelitian dengan transfer medium dari sel yang diradiasi ke sel yang tidak diradiasi telah menunjukkan bahwa sel yang diradiasi mensekresikan suatu molekul/sinyal perusak dan mentransfernya ke sel terdekat (*bystander*) melalui komunikasi antar sel, *gap junction*. Efek *bystander* yang timbul berupa kematian sel, aberasi kromosom, mutasi dan transformasi onkogenik.[15]

Saat ini telah dibuktikan secara ilmiah bahwa kerusakan pada sel yang tidak terpapar radiasi secara langsung ditransmisikan oleh sinyal intraseluler melalui *gap junction*, yang merupakan celah kecil yang terbentuk dian-

tara sel – sel yang berdekatan yang dapat menyebabkan perpindahan molekul – molekul kecil dan ion. Pada percobaan menggunakan *single particle microbeam*, sel – sel didalam cawan petri diradiasi secara individual. Percobaan ini menunjukkan selain sel yang dikenai oleh partikel *microbeam*, ada banyak sel lain disekitarnya yang mengalami kerusakan akibat radiasi. [15]

Metode lain yang digunakan untuk membuktikan adanya efek *bystander* radiasi adalah percobaan menggunakan medium pertumbuhan dari sel yang telah terpapar radiasi terhadap sel yang tidak mendapat radiasi. Dibuktikan bahawa terdapat pelepasan *survival controlling signal* kedalam medium selama proses radiasi, yang menunjukkan bahwa tanpa adanya kontak antar sel sekalipun tetap dapat memicu terjadinya efek *bystander* jika medium yang terpapar radiasi dipindahkan pada sel yang tidak terpapar radiasi. [16]



Gambar 2. (a) Efek *Bystander* melalui *gap junction* (b) Efek *Bystander* melalui medium sel yang telah diradiasi (dikutip dari *Cellular Bystander Effects and Radiation Hormesis*[16])

Secondary Malignancy Pasca Radioterapi

Secara umum, *secondary malignancy* dianggap sebagai akibat dari tindakan radiasi jika terdiagnosa setelah periode laten pasca radiasi (biasanya 5 tahun atau lebih), muncul pada daerah yang sebelumnya tercakup dalam lapangan radiasi dan mempunyai gambaran histologi yang berbeda dari kanker sebelumnya.[13, 17]

Ada beberapa faktor yang berperan dalam meningkatkan risiko terjadinya *secondary malignancy* pasca radiasi, baik itu faktor dari pasien maupun faktor terkait tindakan radioterapi itu sendiri. Dari sisi pasien, faktor yang mempengaruhi terjadinya *secondary malignancy* pasca radiasi diantaranya usia, jenis kelamin dan angka harapan hidup. Sementara terkait tindakan radioterapi terdapat tiga faktor penting yang berperan, yaitu total dosis radiasi, volume jaringan yang terpapar radiasi, dan tipe jaringan yang mendapat radiasi.[13]

Penelitian Terkait *Secondary Malignancy* Pasca Radioterapi

Untuk dapat menilai apakah suatu *secondary malignancy* pasca radiasi memang disebabkan oleh tindakan radioterapi, suatu penelitian hendaklah memenuhi kriteria sebagai berikut : [7]

1. Jumlah sampel (pasien) yang cukup banyak / memadai
2. Kelompok kontrol yang sebanding (pasien dengan kanker yang sama namun menjalani terapi lain selain radiasi)
3. Periode *follow-up* yang panjang

Penelitian yang memenuhi kriteria diatas dapat dilakukan pada pasien dengan kanker prostat, kanker serviks, Hodgkin *disease* dan kanker payudara. [7]

Kanker Prostat

Brenner, et al (2000) melakukan studi kohort yang melibatkan 51,587 pasien kanker prostat yang menjalani radioterapi dan 70,539 pasien yang menjalani operasi. Data diambil dari *The National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology, and End Results* (SEER). Dari sekitar 17.000 pasien yang bertahan selama lebih dari 5 tahun pasca radioterapi, 1,185 (7%) mengalami *secondary malignancy*.[5]

Pada pasien kanker prostat yang menjalani radioterapi, *relative risk* terkena *secondary malignancy* pada 10 tahun meningkat 34% dibandingkan pasien yang menjalani operasi. *Relative risk* terkena kanker buli 77% lebih tinggi pada pasien yang menjalani radiasi dibanding yang menjalani operasi, sementara *relative risk* terkena kanker rektum 105% lebih tinggi pada pasien yang menjalani radiasi.[3, 7]

Kanker Serviks

Dibandingkan pasien kanker serviks yang menjalani operasi, pasien yang menjalani radioterapi lebih berisiko terkena *secondary malignancy* seperti kanker buli,

rektum, vagina, dan uterus.[3]

Boice, et al melakukan penelitian yang melibatkan 42 peneliti dari 38 institusi. Jumlah sampel 150,000 pasien dengan kelompok kontrol yang ideal sebagai pembanding, karena kanker serviks sama-sama memberikan hasil yang baik diterapi dengan radiasi maupun operasi. *Risk ratio* berkisar dari yang tinggi 4.0 untuk kanker buli hingga yang rendah 1.3 untuk kanker tulang.[7]

Kleinerman, et al (1995) melakukan studi kohort tentang insiden *secondary malignancy* pada 66,541 pasien kanker serviks pada 13 populasi kanker di 5 negara. 49,828 (75%) diantaranya menjalani radioterapi dan 16,713 (25%) lainnya menjalani operasi. Rata-rata waktu *follow-up* adalah 10,4 tahun dan tercatat lebih dari 2.000 kejadian *secondary malignancy* yang terjadi.[5]

Hodgkin Disease (HD)

Beberapa penelitian menemukan bahwa dibandingkan populasi normal, pasien HD lebih berpeluang mengalami *secondary malignancys*. Survivor HD wanita 3-17 kali lebih berisiko mengalami kanker payudara dibandingkan keseluruhan populasi.[3, 18]

Penelitian terbesar mengevaluasi 3,869 wanita dari *population-based registries participating* pada Program SEER. Seluruhnya telah menjalani radioterapi sebagai terapi inisial untuk HD. Kanker payudara terjadi pada 55 pasien (1,4 % dari seluruh kasus). Risiko terjadinya kanker payudara pada wanita yang diterapi sebelum usia 16 tahun adalah 61% dari 55 pasien (33 orang) atau 0,8% dari seluruh pasien yang menjalani radioterapi HD dan kebanyakan terjadi 10 tahun pasca terapi. Risiko kanker payudara berkurang seiring peningkatan usia saat menjalani radiasi dan hanya sedikit pada wanita usia 30 tahun keatas saat menjalani radiasi. Periode laten untuk munculnya kanker dapat berkisar dari 10 tahun hingga beberapa dekade pasca radiasi. Risiko yang tinggi terhadap kanker payudara pasca HD terkait dengan terapi pada usia muda dengan radioterapi *mantle* dan kemoterapi.[7, 19]

Kanker Payudara

Sebuah penelitian yang melibatkan 1,029 pasien kanker payudara di *Department of Therapeutic Radiology, Yale University School of Medicine* yang menjalani lumpektomi dan radioterapi (LRT). 1,387 kohort pasien kanker payudara menjalani operasi mastectomy (MAST) tanpa radiasi, sebagai kelompok pembanding. *Secondary malignancy* dikelompokkan menjadi payudara kontra lateral versus non payudara. Median *follow-up* 14.6 tahun untuk kelompok LRT dan 16 tahun untuk kelompok MAST. Kejadian *secondary malignancy* payudara pada 15 tahun adalah 10% untuk kelompok MAST dan LRT, sementara risiko *second non-breast cancer* dalam 15 tahun adalah 11% untuk kelompok LRT dan 10% untuk kelompok MAST. Dari penelitian ini tidak terdapat perbedaan bermakna kejadian *secondary malignancy* pada kedua kelompok baik pada payudara kontra lateral maupun non payudara. [23]

Rata – rata dosis radioterapi selama pengobatan kanker payudara yang diterima oleh sisi yang terkena kanker paru adalah 8.7 Gy, sementara 5.6 Gy pada sisi yang dibandingkan pada wanita yang tidak mengalami kanker paru. Peneliti memperlihatkan diantara wanita dengan kanker payudara yang bertahan setidaknya 5 tahun, *relative risk* terkena kanker paru pasca terapi meningkat 8.5% per Gy dosis yang diterima paru. Hasil ini menunjukkan bahwa risiko *second lung cancer* pasca radioterapi pada kanker payudara stadium awal berhubungan dengan dosis yang diterima paru. [24]

Dampak IMRT terhadap Kejadian *Secondary Malignancy* Pasca Radiasi

Perubahan dari teknik *Three-Dimensional Conformed Radio Therapy* (3D-CRT) menjadi *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT) akan melibatkan lebih banyak lapangan penyinaran. *Dose-volume histograms* memperlihatkan bahwa sebagai konsekuensinya akan lebih besar volume jaringan normal yang terpapar radiasi dosis rendah pada teknik IMRT dibandingkan 3D-CRT. Selain itu jumlah monitor unit meningkat 2-3 kali lipat.[4]

Ada dua alasan mengapa perubahan dari 3D-CRT menjadi IMRT dapat meningkatkan kejadian *second malignancies*. Pertama, IMRT menggunakan lebih banyak

lapangan penyinaran, sebagai konsekuensinya volume jaringan normal yang terpapar dosis rendah akan semakin besar. Kedua, pada IMRT, pemberian dosis tertentu pada isosenter dari modulated field akan menyebabkan accelerator bekerja lebih lama (sehingga dibutuhkan monitor unit yang lebih besar) dibandingkan jika diberikan dosis yang sama dari *unmodulated field*. Peningkatan MU ini akan mengakibatkan meningkatnya *machine leakage* sehingga dosis pada jaringan yang jauh diluar lapangan radiasi akan meningkat, yang juga berkontribusi terhadap risiko *secondary malignancy*[25, 26]

Peran Terapi Proton Dalam Mengurangi Kejadian *Secondary malignancy* Pasca Radiasi

Secondary malignancy menjadi masalah seiring berkembangnya teknik radiasi, khususnya pada pasien anak yang menjalani radiasi. Berkembangnya ketertarikan pada terapi proton terkait dengan kemampuannya untuk memperbaiki rasio terapeutik pada banyak kasus keganasan yang diterapi dengan radiasi. rasio terapeutik merupakan keseimbangan optimum antara manfaat dan efek samping suatu modalitas terapi terhadap pasien.[25]

Pada intervensi medis terdapat keseimbangan optimum antara manfaat dan efek samping terapi terhadap pasien, yang dikenal dengan rasio terapeutik. Dibidang Onkologi Radiasi, terdapat keseimbangan antara efek radiasi terhadap tumor dan efek radiasi terhadap jaringan normal yang tidak menjadi target radiasi. Sebagai contoh, pasien dengan tumor sinonasal stadium lanjut yang lokasi tumornya berdekatan dengan nervus optik dan chiasma, dokter bisa saja merekomendasikan terapi untuk meminimalisir risiko kerusakan / cedera pada nervus optik dengan konsekuensi kemungkinan tumor kontrol yang lebih rendah, atau merekomendasikan terapi dimana risiko kerusakan pada nervus optik lebih besar demi mencapai kemungkinan tumor kontrol yang lebih baik. Dalam mengevaluasi suatu modalitas radiasi yang baru, pertanyaan pertama adalah apakah ia berpotensi untuk memperbaiki rasio terapeutik atau tidak. [27]

Terdapat sejumlah faktor yang mempengaruhi efek radiasi, meliputi total dosis, intensitas dosis / jumlah fraksi, *relative biologic effectiveness* (RBE), dan faktor-faktor lain seperti kemoterapi, usia pasien dan penyakit penyerta. Prinsip dalam bidang Onkologi Radiasi adalah semakin tinggi intensitas dosis, semakin besar probabilitas tumor kontrol. Banyak *clinical setting* yang mencoba memperbaiki rasio terapeutik dengan meningkatkan *disease control* atau dengan cara mengurangi toksisitas. Dengan berkurangnya dosis radiasi pada jaringan normal, akan mengurangi toksisitas radiasi pada jaringan tersebut.[27]

Masalah Sinar X dan Harapan terhadap Terapi Proton

Selama perjalanannya untuk mencapai target radiasi, sebagian sinar X akan diserap oleh jaringan yang dilaluinya secara acak akan berinteraksi dengan partikel subatomik, mangalami reaksi biokimia yang menyebabkan cedera atau kematian sel. Dengan menjumlahkan absorbsi sinar X ini, dosis yang terakumulasi selama proses penyinaran akan menurun ketika sampai pada organ target. Hal ini menjadikan dosis yang diterima jaringan normal yang dilalui sinar X menjadi lebih tinggi dibandingkan dosis yang diterima organ target. Disamping itu, *exit dose* pada sinar X akan mengenai lebih banyak jaringan normal yang dilaluinya dengan besar dosis hanya sedikit lebih rendah daripada dosis yang diterima organ target. Hal ini menyebabkan radiasi berbasis sinar X sebagian besar justru terdeposit pada tubuh pasien di luar target radiasi.[27]

Berbagai strategi telah dikembangkan untuk mengatasi masalah mendasar ini seperti *four-field box*, S*tereotactic Radio Surgery* (SRS), *Stereotactic Radiation Therapy* (SRT), *Three Dimensional Conformal Radiation Therapy* (3DCRT), dan *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT), namun dengan berbagai teknik ini bahkan semakin banyak jaringan normal di luar target ikut terpapar radiasi.[27]

Pola *dose deposition* proton sangat berbeda dari sinar X. Proton adalah atom hidrogen yang kehilangan elektronnya, memiliki massa sekitar 1.800 kali dimana suatu elektron membawa satu beban positif. Saat proton melintasi suatu benda, ia kehilangan energi dikarenakan interaksi dengan elektron atom. Dikarenakan massa proton lebih besar dibandingkan elektron, proton hanya kehilangan sebagian kecil energinya dalam setiap interaksi berbeda dengan sinar X.[27]

Aplikasi Potensial Terapi Proton

Banyak penelitian yang melaporkan perbedaan yang signifikan dalam distribusi dosis pada *proton treatment plans* dibandingkan dengan *treatment plans* berbasis sinar X dalam berbagai kasus keganasan dan lesi jinak pada berbagai bagian tubuh. Pada semua kasus ter-

dapat manfaat proton dalam mengurangi volume jaringan normal yang terpapar radiasi dosis rendah hingga *moderate*. Pada beberapa kasus juga terdapat pengurangan volume jaringan normal yang menerima dosis radiasi *moderate* hingga tinggi. Perbedan mendasar antara proton dan foton adalah perbedaan *entrance dose* dan *exit dose* terhadap jaringan normal sekitar target radiasi. [27]

Penurunan risiko ini adalah hasil dari berkurangnya dosis pada jaringan normal sekitar karena konformitas terapi proton yang tinggi dan menurunnya *exit doses*, yang mengakibatkan berkurangnya volume jaringan normal yang terpapar radiasi. [28]

Pembahasan

Pertumbuhan suatu kanker tidak menutup kemungkinan pertumbuhan kanker yang lain. Paparan karsinogen tertentu maupun predisposisi genetik juga berperan penting dalam kejadian kanker. Kebanyakan karsinogen terkait lebih dari satu jenis kanker. Seperti rokok yang berhubungan dengan kanker paru, buli dan kanker kepala leher. Predisposisi genetik tertentu juga dihubungkan dengan lebih dari satu jenis kanker seperti mutasi gen Rb yang merupakan predisposisi dari retinoblastoma dan oeteosarcoma serta gen BRCA 1 yang merupakan prediposisi kanker payudara dan kanker ovarium. Hal ini menyebabkan pasien yang diterapi untuk kanker tertentu lebih berisiko dari populasi rata-rata untuk terkena kanker lain dikemudian hari. Untuk itu perlu dikaji lebih mendalam apakah kejadian *secondary malignancy* pasca radioterapi murni disebabkan oleh tindakan radiasi atau juga dipengaruhi berbagai faktor lain seperti paparan karsinogen maupun predisposisi genetik tertentu.

Pada saat meneliti kejadian *secondary malignancy* pasca terapi tertentu harus dipertimbangkan juga efek dari terapi lain yang juga digunakan karena pada kasus keganasan biasanya menggunakan multi modalitas terapi. Secara umum risiko *secondary malignancy* pasca radoterapi < 1%. Risiko kematian karena rekurensi lokal yang tidak terkontrol dalam beberapa tahun pasca radioterapi jauh lebih besar disbanding risiko *secondary malignancy* 10 – 20 tahun kemudian.

Sebagai perbandingan, dari data *Annual Global Road Crash Statistics, Association for Safe International Road Travel* (ASIRT) hampir 1.3 juta orang meninggal dunia karena kecelakaan lalu lintas setiap tahunnya, rata – rata 3,287 kematian per hari. Sementara itu terdapat 50,000 kematian karena kanker paru setiap tahunnya per 50 juta perokok yang mengkonsumsi 20 batang rokok per hari, atau satu kematian per 7.3 juta batang rokok yang dihisap atau 1.37×10^{-7} kematian per batang rokok. Dari data tersebut diketahui bahwa *secondary malignancy* pasca radiasi hanya sebagian kecil risiko dibandingkan risiko kematian akibat berbagai aktivitas dan gaya hidup kita setiap harinya.

Kesimpulan

Perkembangan teknologi kedokteran khususnya Radioterapi dalam pengobatan kanker telah berdampak terhadap angka harapan hidup pasien kanker yang menjadi lebih tinggi. Namun hal ini juga diiringi dengan meningkatnya risiko terjadinya *secondary malignancy* pasca radiasi.

Selain mempunyai efek sitotoksik terhadap sel kanker , radiasi pengion juga bersifat karsinogenik terhadap jaringan normal, menyebabkan transformasi maligna pada berbagai jaringan dengan cara mengubah program genetik sehingga menimbulkan pertumbuhan dan proliferasi sel yang abnormal. Berbagai strategi telah dikembangkan untuk memperbaiki rasio terapeutik pada banyak kasus keganasan yang diterapi dengan radiasi. Hal ini diharapkan dapat meningkatkan kemungkinan kontrol lokal pada tumor sekaligus mengurangi efek samping terhadap jaringan sehat disekitarnya yang tidak menjadi target radiasi. Namun sebagai dasar pertimbangan, risiko kemungkinan terjadinya *secondary malignancy* pasca radiasi jauh lebih rendah jika dibandingkan dengan risiko kematian karena rekurensi lokal yang tidak terkontrol dalam beberapa tahun setelah radioterapi. Sehingga baik klinisi maupun pasien harus dapat menempatkan risiko ini secara proporsional agar tidak menghambat jalannya terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Igor Shuryak, Philip Hahnfeldt, Lynn Hlatky, et al. A New View of Radiation-Induced Cancer : Integrating Short-and Long-term Processess. Part II : Second Cancer Risk Estimation. Springer Radiation and Environmental Biophysics. Aug 2009; 48(3): 275-286
2. Frequently asked questions about radiation therapy. Cancer Net Editorial Board. February 2013. Dinduh dari http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/radiation-therapy/frequently-asked-questions-about radiation therapy
3. David S Chang, Foster D. Lasley, Marc S. Mendonca, Joseph R. Dynlacht. Chapter 31 : Carcinogenesis and Heritable Effects. In : David S Chang, Foster D. Lasley, Marc S. Mendonca, Joseph R. Dynlacht. Basic Radiotherapy Physics and Biology. London : Springer New York Heidelberg Dordrecht, 2014. p 303-10
4. Elaine M. Zeman. Chapter 1: Biologic Basis of Radiation ONcology. In : Leonard L. Gunderson, MD, MS, FASTRO, Joel E. Tepper, MD, FASTRO. Clinical Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelpia : Elsevier Saunders. 2012. p 3 – 42
5. Klaus Rudiger Trott. Chapter 25 : Second Cancers after Radiotherapy. In : Michael Joiner, Albert van der Kogel. Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. Great Britain : Hodder Arnold, 2009. p 339-51
6. National Comprehensive Cancer Network. Patient and Caregiver Resources. Understanding Your Risk of Developing Secondary Cancers. 2014. Diunduh dari http://www.nccn.org/patients/resources/ life_after cancer/ understanding.aspx
7. Eric J. Hall, James D. Cox. Chapter 1: Physical and Biologic Basis of Radiation Therapy. In : James D. Cox, K. Kian Ang. Radiation Oncology. 9th ed. Philadelpia : Mosby Elsevier. 2010.p 3–42
8. Murat Beyzadeoglu, Gokhan Ozyigit, Cuneyt Ebruli. Chapter 2 : Radiobiology. In : Murat Beyzadeoglu, Gokhan Ozyigit, Cuneyt Ebruli. Basic Radiation oncology. 7th ed. Berlin : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. p 71-141
9. David S Chang, Foster D. Lasley, Marc S. Mendonca, Joseph R. Dynlacht. Chapter 26 : Normal Tissue Radiation Responses. In : David S Chang, Foster D. Lasley, Marc S. Mendonca, Joseph R. Dynlacht. Basic Radiotherapy Physics and Biology. London : Springer New York Heidelberg Dordrecht, 2014. p 265-75
10. International Atomic Energy Agency (IAEA). Radiation Biology : A Handbook for Teachers and Students. Training Courses Series 42. Vienna : International Atomic Energy Agency (IAEA), 2010. p 128-35
11. John B. Little. Radiation Carcnogenesis. Oxford Journals. September 1999 ; 21 (3): 397 – 404
12. Michael J. Atkinson and Soile Tapio. Chapter 1 : Tumorigenesis. In L. W. Brady, H. P. Heilmann, M. Molls. C. Nieder. The Impact of Tumor Biology on Cancer Treatment and Multidisciplinary Strategies. Philadelpia : Springer. 2009. p 14-5
13. Dr Loiselle. Secondary Malignancies after Radiation Therapy. Global Resource for Advancing Cancer Education. 2011
14. Michael J. Atkinson and Soile Tapio. Chapter 1 : Tumorigenesis. In L. W. Brady, H. P. Heilmann, M. Molls. C. Nieder. The Impact of Tumor Biology on Cancer Treatment and Multidisciplinary Strategies. Philadelpia : Springer. 2009. p 14-5
15. William F Morgan. PhD, D.Sc. Non-Targeted Effects of Ionizing Radiation. Radiation Oncology Resesarch Laboratory University of Maryland, Baltimore
16. Loredana Marcu. Cellular Bystander Effects and Radiation Hormesis. University of Adelaide, School of Chemistry and Physics, North Terrace, Australia
17. Louise Murray, Ann Henry, Peter Hoskin, Frank-Andre Siebert, Jack Venselaar and on behalf of the BRAPHYQS/PROBATE group of the GEC ESTRO. Second primary cancers after radiation for prostate cancer : A systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. J. Radiotherapy and Oncology. January 2014 ; 110 : 213 - 228
18. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 2003;21:3431-9
19. Deniz K, O'Mahony S, Ross G, et al. Breast cancer in women after treatment for Hodgkin's disease. Lancet Oncol. 2003;4:207-14
20. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL,High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. J Clin Oncol. 2003;21:4386-94
21. Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2003;21:3440-6
22. Rueffer U, Josting A, Franklin J, Non-Hodgkin's lymphoma after primary Hodgkin's disease in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group: incidence, treatment, and prognosis. J Clin Oncol. 2001;19:2026-32
23. Edward Obedian, Diana B. Fischer, Bruce G. Haffty. Second Malignancies After Treatment of Early-Stage Breast Cancer : Lumpectomy and Radiation Therapy Versus Mastectomy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2003; 56(1): 83-88
24. Trine Grantzau, Lene Mellemkjaer, Jens Overgaard. Second Primary cancers after Adjuvant Radiotherapy in Early Breast Cancer Patients : A National Population Based Study Under the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Elsevier The Green Journal of radiotherapy and Oncology. Feb 2013; 106 : 42-49
25. Eric J. Hall, David J. Brenner. Chapter 10 : Second Malignancies as a Consequence of Radiation Therapy . In : P. Rubin, L. S. Constine, L. B. Marks, P. Okunieff. Late Effects of Cancer Treatement on Normal Tissues. New York : Springer Berlin Heidelberg, 2008. p 77 – 81
26. Eric J. Hall, D.SC, Cheng-Shie Wuu, PH.D. Radiation-Induced Second Cancers : The Impact of 3D-CRT and IMRT. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2003; 56 (1): 83-88
27. Nancy Price Mendenhall, Zuofeng Li. Chapter 19 : Proton Therapy . In : Edward C. Halperin, Carlos A. Perez, Luther W. Brady. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelpia : Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p 379 – 91
28. Louise Murray, Ann Henry, Peter Hoskin, Frank-Andre Siebert, Jack Venselaar and on behalf of the BRAPHYQS/PROBATE group of the GEC ESTRO. Second primary cancers after radiation for prostate cancer : a review of data from planning studies. Int. J. Radiation Oncology. July 2013; 8 : 172

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

UCAPAN TERIMAKASIH

Redaksi majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Mitra Bestari atas kontribusinya pada penerbitan Volume 7 *Issue* 2 tahun 2016 :

Prof. DR. Dr. Soehartati, Sp.Rad (K.) Onk.Rad	Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
Prof. Dr. H.M. Djakaria, Sp.Rad (K.) Onk.Rad	Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

INDEKS PENULIS

E

Ericko Ekaputra Radioter Onkol Indones 2016;7(2):43-50

F

Fathiya J. Hanum Radioter Onkol Indones 2016;7(2):65-71

H

Henry Kodrat Radioter Onkol Indones 2016;7(2):60-64

J

Juli Jamnasi Radioter Onkol Indones 2016;7(2):55-59

R

Rafiq S. Nugroho Radioter Onkol Indones 2016;7(2):51-54