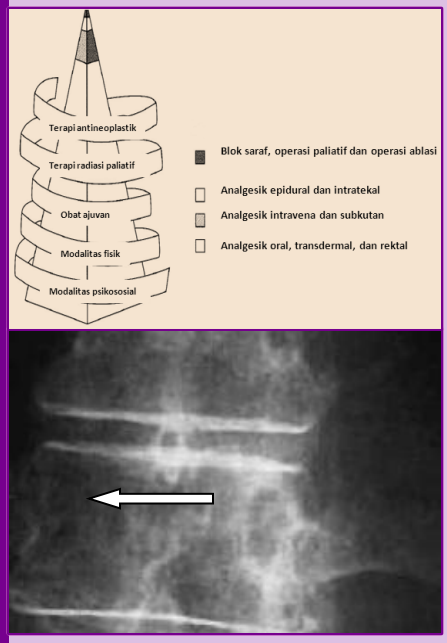
Volume 1 Issue 2 Sept 2010 ISSN 2086-9223

Radioterapi & Onkologi Indonesia



PENELITIAN

Karakteristik Subtipe Kanker Payudara Berdasarkan Status Hormonal dan Her-2
Ratnawati Soediro, Rafiq Sulistyo Nugroho, Soehartati A. Gondhowiardjo, Zubairi Djoerban, Evert D.C. Poetiray

Ekspresi Siklo-oksigenase-2 (COX-2) pada Kanker Serviks: Tinjauan Khusus Hubungannya dengan Terjadinya Kekambuhan Lokal
Sri Rahayu Subandini, Soehartati A. Gondhowiardjo

Efektifitas Radiasi Teknik 3DCRT Dibanding dengan Teknik Multi-Field dan Teknik Plan Paralel Terhadap Volume Jaringan Sehat Sekitar Tumor pada Kasus Tumor Otak
Rd. Riyani Sabariani

TINJAUAN PUSTAKA

Radiasi Paliatif pada Nyeri Kanker
Nana Supriana, Henry Kodrat, Soehartati A. Gondhowiardjo

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

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 3 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 RTT.

Pemimpin Umum

Soehartati A. Gondhowiardjo

Ketua Penyunting

Arundito Widikusumo

Dewan Penyunting

Fielda Djuwita, Sri Mutya Sekarutami, Gregorius Ben Prajogi
Rafiq Sulistyo Nugroho, Ratnawati Soediro, Harman Juniardi

Mitra Bestari (*peer-reviewer*)

Soehartati A. Gondhowiardjo, M. Djakaria, R. Susworo
K.R.M.T. Salugu Maesadji T., Setiawan Soetopo, Sri Sunarsih

Desain Layout

Rafiq Sulistyo Nugroho, Arundito Widikusumo, Harman Juniardi

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, ukuran A4, margin narrow, 1 kolom, dan maksimal 10 halaman.

Penelitian, berisi hasil penelitian original. Format terdiri dari pendahuluan, metode, hasil, diskusi, kesimpulan, dan daftar pustaka. Tinjauan Pustaka, berisi artikel yang membahas suatu bidang atau masalah yang baru atau yang penting di munculkan kembali (*review*) berdasarkan rujukan literatur. Format menyangkut pendahuluan, isi, dan daftar pustaka. Laporan kasus, berisi laporan tentang kasus yang menarik untuk dipublikasikan. Format terdiri dari pendahuluan, laporan kasus, diskusi, kesimpulan, dan daftar pustaka. Editorial, berisi topik-topik hangat yang perlu dibahas. Surat, berisi komentar, pembahasan, sanggahan atau opini dari suatu artikel.

Abstrak ditulis dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, maksimal 200 kata. Kata kunci berjumlah minimal 3 kata. Abstrak pada artikel penelitan harus berisi tujuan penelitian, metode, hasil utama, dan kesimpulan utama. Rujukan ditulis dengan sistem Vancouver, diberi nomor urut sesuai dengan urutan rujukan dalam teks artikel. Artikel dikirim melalui email: onkologi.radiasi@gmail.com atau pori2000@cbn.net.id. Artikel yang masuk menjadi hak milik dewan redaksi. Artikel yang diterima maupun yang tidak akan diinformasikan ke penulis.

Penerbit:

Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)

Alamat penerbit:

Sekretariat PORI, Departemen Radioterapi Lt.3 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat, 10430 Tlp. (+6221) 3903306
Email: pori2000@cbn.net.id
No Rekening Bank Mandiri Cab Jakarta RSCM No. 122-0000086945 an dr. Sri Mutia Sekarutami

Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

DAFTAR ISI

Editorial

Fraksi Tunggal untuk Metastases Tulang 40
Rafiq Sulistyo Nugroho

Penelitian

Karakteristik Subtipe Kanker Payudara Berdasarkan Status Hormonal dan Her-2 43
Ratnawati Soediro, Rafiq Sulistyo Nugroho, Soehartati A. Gondhowiardjo, Zubairi Djoerban, Evert D.C. Poetiray

Ekspresi Siklo-oksigenase-2 (COX-2) pada Kanker Serviks: Tinjauan Khusus Hubungannya dengan Terjadinya Kekambuhan Lokal 48
Sri Rahayu Subandini, Soehartati A. Gondhowiardjo

Efektifitas Radiasi Teknik 3DCRT Dibanding dengan Teknik Multi-Field dan Teknik Plan Paralel Terhadap Volume Jaringan Sehat Sekitar Tumor pada Kasus Tumor Otak 54
Rd. Riyani Sabariani

Tinjauan Pustaka 59

Metastasis Tulang: Patofisiologi
Enrico Napitupulu, Sri Mutya Sekarutami

Metastasis Tulang: Pendekatan Diagnosis dan Tatalaksana Radioterapi 67
Arie Munandar, Nana Supriana

Radiasi Paliatif pada Nyeri Kanker 73
Nana Supriana, Henry Kodrat, Soehartati A. Gondhowiardjo

Laporan Kasus 79

Efek Lanjut Kulit dan Jaringan Lunak Pasca Empat Belas Tahun Radiasi
Yoke Surpri Marlina, Nana Supriana

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Editorial

Fraksi Tunggal untuk Metastases Tulang

Rafiq Sulistyo Nugroho[1]
1. Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima: 1 September 2010
Disetujui: 15 September 2010

Abstrak / Abstract

Fraksi tunggal pada radiasi paliatif metastases tulang mempunyai efektivitas yang sama dengan fraksinasi multipel dalam mengurangi nyeri dengan toksisitas akut yang sama. Fraksi tunggal harusnya menjadi fraksinasi standar dalam terapi radiasi pada metastases tulang disamping lebih efektif secara finansial. Dalam makalah ini dipaparkan evidence-based, pola penggunaan, dan keuntungan pemberian fraksinasi tunggal pada radiasi untuk metastases tulang.
Kata kunci: radioterapi, fraksinasi, metastases tulang

Alamat Korespondensi:
Dr. Rafiq Sulistyo Nugroho,
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
Email: nugroho83dr@gmail.com

Single fraction in palliative radiation for bone metastases has same efectivity compare with multiple fractionations in reduce pain and acute toxicity. Single fraction should be standart treatment of radiation for bone metastases beside cost efectiveness.In this article, we will discuss about evidence based, pattern, and benefit of single fraction for bone metastase
***Key words**: radiotherapy, fractionation,bone metastase*

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Metastases tulang dapat menyebabkan nyeri, fraktur patologis, defisit neurologis, keterbatasan mobilitas sehingga menurunkan kualitas hidup pasien secara bermakna. Walaupun metastases tulang ini tidak dapat disembuhkan, sehingga upaya untuk mempertahankan fungsi dan kualitas hidup adalah tujuan terapi kondisi demikian.[1]

Radiasi eksternal merupakan terapi yang efektif pada metastases tulang. Radiasi eksternal efektif dalam mengurangi nyeri akibat kompresi canalis spinalis, fraktur patologis, dan juga memiliki peran sebagai terapi profilaksis.[2, 3]

Radiasi fraksi tunggal dibandingkan dengan radiasi terfraksinasi mempunyai efektivitas yang sama dalam mengatasi nyeri akibat metastases tulang. Penelitian oleh Trans-tasman Radiation Oncology Group 96.05 menunjukkan bahwa overall response rate pada pasien yang diberikan dosis tunggal 8 Gy dibandingkan dengan 20 Gy dalam 5 fraksi sebesar 53% dibanding 61% (p=0,18) dengan complete response 26% vs 27% (p=0,89). Median Time to Treatment Failure untuk fraksi tunggal dan 20 Gy dalam 5 fraksi adalah 2,4 bulan (2 – 3,3 bulan) dibanding 3,7 bulan (3,1 – 5,9 bulan) HR 1,35, p=0,056.[4] Arnalot et al melaporkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada pasien yang mendapatkan radiasi tunggal 8 Gy dengan 30 Gy dalam 10 fraksi dalam hal overall response rate (75% vs 86%), complete response rate (15% vs 13%), partial response rate (60% vs 73%), dan toksisitas akut (12% vs 18%).[5]

Data penelitian di Kanada menunjukkan bahwa terdapat peningkatan pemakaian dosis tunggal pada tahun 1999 sebesar 51% menjadi 66% (p=0,0001). Pasien yang mendapatkan dosis tunggal diantaranya pasien memiliki kanker prostat, status performans jelek, metastases pada tulang femur, panggul, pelvis, humerus, sternum, dan scapula.[6] Meskipun data menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan efektivitas antara fraksi tunggal dibandingkan multiple fraksi, mayoritas anggota ASTRO, CARO, dan Royal Australian and New Zealand College of Radiologists masih memilih multiple fraksi.[7,8] Sedangkan pada Eropa dan Inggris, penggunaan fraksi tunggal 8 Gy merupakan pilihan pada metastases tulang. Faktor yang mempengaruhi pemilihan fraksi ini antara lain kondisi pasien, lokasi metastases, harapan hidup pasien (*outcome*), minimal resiko komplikasi di masa mendatang.[9]

Tabel 1. Respon Perbaikan Nyeri (Data dari Dutch Bone Metastases Study dengan modifikasi)[10]

Subgrup pasien	Total (satuan)	Terapi	Respon	Nilai p
Tumor primer:				0.69
• Mamae	434	52% SF	84%	
		48% MF	80%	
• Prostat	253	49% SF	79%	
		51% MF	79%	
• Paru	269	50% SF	62%	
		50% MF	62%	
• Lain-lain	143	51% SF	68%	
		49% MF	60%	
Observasi kesintasan > 52 minggu	320	51% SF	87%	0.54
		49% MF	85%	
Observasi kesintasan < 12 minggu	247	50% SF	47%	0.58
		50% MF	44%	
Metastasis spinal	342	48% SF	75%	0.52
		52% MF	72%	

SF= 8 Gy fraksi tunggal, MF= 24 Gy dalam 6 fraksi; nilai p dihitung menggunakan proporsi Cox model Hazards, untuk subgrup tumor primer dilakukan analisis berjenjang tiap tumor primer

Multipel fraksi lebih dipilih oleh dokter karena ketakutan akan rekurensi, masalah re-treatment, toksisitas akut, efek jangka panjang, adanya defisit neurologis, reimbursement dan remunerasi. Pada pasien dengan status performans yang baik, metastases tunggal, tidak ada metastases visceral penggunaan multiple fraksi dapat rasional. Namun kondisi pasien yang demikian jarang ditemukan.[11] Aspek lain yang juga mempengaruhi pemilihan fraksi antara lain jarak pasien ke pusat radioterapi. Keuntungan pemberian fraksi tunggal bagi pasien antara lain (1) hemat waktu, (2) Efek samping minimal, (3) nyaman. Sedangkan bagi pusat radioterapi, fraksi tunggal ini lebih menghemat biaya dan sumber daya manusia maupun pesawat radiasi.[10]

Kesimpulan

Radiasi paliatif untuk metastases tulang dengan fraksi tunggal seharusnya menjadi terapi standar. Fraksi tunggal telah terbukti memberikan respon yang sama dengan fraksinasi multiple namun penggunaan fraksi tunggal secara global masih kurang. Pada pusat pelayanan Radioterapi yang memiliki keterbatasan sumber daya seharusnya penggunaan fraksi tunggal ini lebih dipilih untuk menghemat biaya.

Daftar Pustaka

1. Bartenhagen L, Koth J. Principles and Practice of Radiation Therapy: Bone, Cartilage, and Soft Tissue Sarcoma. Philadelphia: Elsevier ; 2010.p.593
2. Agarawal JP, Swangsilpa T, Linden Y, et al. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. Clin Oncol 2006; 18: 747-760
3. Wu J, Monk G, Clark T, et al. Palliative radiotherapy improves pain and reduces functional interference in patients with painful bone metastases: a quality assurance study. Clin Oncol 2006; 18: 539–544
4. Roos DE, Turner SL, O'Brien P, et al. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). Radiother Oncol 2005;75: 54–63
5. Arnalot P, Fontanals A, Galceran J, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. Radiother Oncol 2008; 89: 150–155
6. Bradley NME, Husted J, Sey MSL, et al. Did the pattern of practice in the prescription of palliative radiotherapy for the treatment of uncomplicated bone metastases change between 1999 and 2005 at the rapid response radiotherapy program? Clin Oncol 2008; 20: 327-336
7. Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, et al. International pattern of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidence based practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75(5): 1501–1510.
8. Hartsell WF, Konski AA, Hayman JA. Single fraction radiotherapy for bone metastases: clinically effective, time efficient, cost conscious and still

underutilized in the United States? Clin Oncol.2009; 21: 652 – 654

9. Linden Y, Roos D, Lutz S, et al. International variations in radiotherapy fractionation for bone metastases: geographic borders define practice patterns? Clin Oncol 2009; 21: 655 – 658
10. Linden Y, Steenland E, Houwelingen H, et al. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. Radiother Oncol 2006; 78: 245–253
11. Wu J, Kerba M, Wong R, et al. Pattern of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: impact of a regional rapid access clinic on access to care. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 1–6

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Penelitian

Karakteristik Subtipe Kanker Payudara Berdasarkan Status Hormonal dan Her-2

Ratnawati Soediro[1,2], Rafiq S. Nugroho[1], Soehartati A. Gondhowiardjo[1,2], Zubairi Djoerban[2,3], Evert D.C. Poetiray[2]

1. *Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*
2. *Jakarta Breast Center, Jakarta*
3. *Divisi Hematologi-Onkologi Medik Departemen Penyakit Dalam RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima 4 Oktober 2010
Disetujui 5 Oktober 2010
Telah dipresentasikan dalam 9th Roche Asian Oncology Forum, Bali, 24-25 September 2010 (Best Abstract: Silver Winner)

Alamat Korespondensi:
Dr. Rafiq Sulistyo Nugroho
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
Email: nugroho83dr@gmail.com

Abstrak / Abstract

Latar Belakang: Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik kanker payudara dan menilai hubungan antara subtipe kanker payudara berdasarkan immunohistokimia dengan terapi dan kemungkinan untuk metastasis dalam penelitian retrospektif kanker payudara.

Metode dan material: Kami menganalisis pasien kanker payudara non metastasis antara tahun 2001 hingga 2009. Kanker payudara dibagi menjadi empat kelompok yaitu: Luminal A dengan ER/PR (+) dan Her-2(-), Luminal B dengan ER/PR(+) dan Her-2(+), Her-2 dengan ER/PR(-) dan Her-2(+), dan *triple negative*. Karakteristik klinis dan metastasis masing-masing kelompok dievaluasi.

Hasil: Tiga ratus dua puluh lima pasien kanker payudara diikutsertakan dalam penelitian ini. Median *follow up* dan median usia adalah 21 bulan dan 49 tahun (23-89 tahun). *Breast Conserving* telah dilakukan pada 49,8%. Karsinoma duktal invasif sebesar 78.8% dan invasi limfovaskuler (LVSI) sebesar 9,5%. Pasien dengan reseptor estrogen (ER) positif, reseptor progesteron (PR) positif, dan Her-2 positive masing-masing sebesar 43,1%, 39,7%, and 25,2%.

Hanya 29,2% pasien mendapatkan radioterapi diikuti dengan terapi sistemik pada 61,8%. Trastuzumab diberikan paling sering pada subtipe Her-2 (36,4%). Terdapat perbedaan yang signifikan dalam *pathological nodes* diantara luminal A, luminal B, Her-2, dan *triple negative* (32,1% vs 38,2% vs 46,9% vs 56,5%; p=0.043). Sedangkan hasil histopatologi karsinoma duktal invasif pada keempat subtipe adalah 79,1%, 88,6%, 92%, dan 67,6% masing-masing.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan yang bermakna diantara subtipe kanker payudara dalam hal *pathological node*, derajat keganasan, dan histologi serta kemungkinan metastasis tulang.

Kata kunci: kanker payudara, subtipe, reseptor esterogen, reseptor progesteron, Her-2

Background: *To describe breast cancer characteristic's and evaluate relationship between breast cancer subtype according to immunohistochemistry with its following treatment and possibility of metastases in retrospective study of breast cancer.*

Methods and materials: *We analyzed non metastatic breast cancer patients between 2001-2009. Breast cancer patients were devided into four groups : Group A was ER/PR (+) and Her-2(-), Group B was ER/PR(+) and Her-2(+), Group C was ER/PR(-) and Her-2(+), and Group D was triple negative. The clinical characteristics and it's relevance of metastases were evaluated.*

Result: *Three hundred and twenty five patients with breast cancer included in this analysis. Median follow up and median age were 21 months and 49 yrs (23-89 yrs). Breast Conserving had been done in 49.8%. Ductal invasive carcinoma was 78.8% and lymphovascular space invasion (LVSI) was 9.5%. Patients with Estrogen Receptor (ER) positive, Progesteron Receptor (PR) positive, and Her-2 positive were 43.1%, 39.7%, and 25.2%.*

Only 29.2% patients underwent radiotherapy followed by systemic therapy 61.8%. Trastuzumab was given mostly in group C (36.4%). There were significant different in pathological nodes (p=0.043). pN3 status in group A,B,C, and D were 32.1%, 38.2%, 46.9%, 56.5%. Ductal invasive in group A,B,C,D were 79.1%, 88.6%, 92%, and 67.6% respectively.

Conclusion: *There are significant different between breast cancer subtype in pathological node, grade, and histology findings with complete treatment and possibility of bone metastases.*

Key words*: breast cancer, subtype, esterogen receptor, progesteron receptor, Her-2*

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Kanker payudara dibagi menjadi 4 (empat) subtipe berdasarkan reseptor esterogen, reseptor progesteron, dan HER-2. Subtipe yang memiliki status reseptor esterogen (ER) dan progesteron (PR) positif dibagi menjadi dua yaitu (1) Luminal A (ER+ atau PR+ dengan HER-2 negatif) dan (2) Luminal B (ER+ atau PR+ dengan HER-2 positif). Sedangkan subtipe yang reseptor esterogen maupun progesteronnya negatif, dibagi menjadi dua yaitu (1) HER-2 (ER- atau PR- dengan HER-2 positif) dan (2) *Triple negative* atau basal (ER- atau PR- dengan HER-2 negatif).[1]

Masing-masing subtipe kanker payudara ini memiliki perbedaan klinis dan dapat membagi pasien menjadi kelompok pasien dengan perbedaan morfologi tumor dan perbedaan prognosis. Sebagai contoh pada subtipe *triple negative*, pasien berusia lebih muda saat didiagnosis memiliki karakter yang lebih agresif dan prognosis buruk pada kesintasan hidup dan mortalitas spesifik.[2, 3]

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui karakter klinik maupun pola metastasis pada masing-masing subtipe dari kanker payudara berdasarkan ER, PR, dan HER-2.

Metode dan Material

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif yang melibatkan pasien kanker payudara non metastasis pada tahun 2001 hingga 2009 dan status hormonal ER/PR serta HER-2 diketahui. Status hormonal dievaluasi dengan pemeriksaan pemulasan imunohistokimia. Tumor didefinisikan sebagai HER-2 positif jika skor IHK 3+ (positif 3) atau FISH positif untuk skor IHK 2+. Pasien dibagi menjadi empat subtipe yaitu luminal A, luminal B, HER-2, dan *triple negative*. Kami melakukan analisis pada 325 pasien kanker payudara yang telah memenuhi kriteria inklusi tersebut diatas.

Seratus enam pulun dua (49,8%) dari 325 pasien telah dilakukan *breast conserving surgery*. 95 (29,2%) dari 325 pasien mendapat radioterapi adjuvant setelah operasi dan 201 (61,8%) dari 325 pasien mendapat terapi sistemik. Trastuzumab diberikan terutama pada pasien kelompok HER-2.

Tujuan akhir dari penelitian ini adalah karakteristik klinis dan metastasis setelah terapi. Data dianalisis menggunakan *chi-square* untuk membandingkan karakteristik klinis diantara 4 subtipe. Metode statistik yang sama digunakan untuk membandingkan pola metastasis dalam 4 kelompok subtipe. Semua analisis statistik dilakukan dengan *SPSS for windows version 16*.

Hasil

Karakteristik pasien dan tumor secara keseluruhan diringkas pada tabel 1. Median usia pasien adalah 49 tahun (23- 89 tahun). Distribusi kelompok usia paling banyak pada kisaran 45 – 55 tahun dan 35 – 45 tahun masing-masing sebesar 105 pasien (31.7%) dan 103 pasien (32.3%). Dari 325 pasien, lebih dari setengahnya (164 pasien atau 50,5%) memiliki ukuran tumor T_2. Sedangkan untuk T_1, T_3, dan T_4 masing-masing sebesar 51 pasien (15,7%), 75 pasien (23,1%), dan 35 pasien (9,7%). Lebih dari tiga perempat (75,4%) dari keseluruhan pasien tidak terdapat keterlibatan kelenjar getah bening regional secara klinis. Lima dari 325 pasien (1,5%) memiliki status N_3 secara klinis.

Dua ratus lima puluh enam dari 325 pasien (78,8%) memiliki hasil histopatologi karsinoma duktal invasif. Pasien yang diketahui derajat keganasan dari hasil histopatologi adalah sebesar 15 pasien (4,7%), 107 pasien (32,9%), dan 90 pasien (27,7%) berturut-turut untuk derajat keganasan rendah, menengah, dan tinggi. Invasi limfovaskuler ditemukan pada 31 pasien (9,5%). 140 dari 325 pasien (43,1%) memiliki reseptor esterogen positif. 129 dari 325 pasien (39,7%) memiliki reseptor progesterone positif. 82 dari 325 pasien (9,5%) memiliki reseptor Her-2 positif.

Breast conserving surgery dilakukan pada 162 pasien (49,8%). Mastektomi radikal, mastektomi radikal modifikasi, mastektomi simple, dan eksisi luas dilakukan pada 76 (23,4%), 36 (11,1%), 3 (0,9%), dan 8 (2,5%), secara berurutan. 95 pasien (29,2%) mendapatkan radiasi pasca operasi. 124 pasien (38,2%) tidak mendapatkan kemoterapi. Regimen kemoterapi yang diberikan mayoritas adalah FAC yaitu sebesar 71 pasien (21,8%). Pasien yang mendapatkan tamoxifen dan trastuzumab masing-masing sebesar 16 pasien (4,9%) dan 9 pasien (0,03%).

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik Pasien (N=325 pasien)	Frekuensi	%
Diagnosis saat usia, tahun		
Median	49	
Rentang	23 - 89	
< 35	19	5.8
35 – 45	103	31.7
45 – 55	105	32.3
55 – 65	58	17.8
65 – 75	28	8.6
> 75	12	3.7
Ukuran Tumor T		
T_1	51	15.7
T_2	164	50.5
T_3	75	23.1
T_4	35	9.7
T_{4a}	10	3.1
T_{4b}	18	5.5
T_{4c}	6	1.8
T_{4d}	1	0.3
Stadium Node		
N_0	245	75.4
N_1	62	19.1
N_2	13	4
N_3	5	1.5
Histopatologi		
Karsinoma duktal invasif	256	78.8
Lain-lain	69	21.2
Derajat Keganasan		
Rendah	15	4.7
Menengah	107	32.9
Tinggi	90	27.7
Tidak diketahui	113	34.8
Reseptor Esterogen Positif	140	43.1
Reseptor Progesteron Positif	129	39.7
Reseptor Her-2 positif	82	25.2
LVSI Positif	31	9.5
Pembedahan		
Breast Conserving Surgery	162	49.8
Mastektomi Radikal	76	23.4
Mastektomi Radikal Modifikasi	36	11.1
Mastektomi simpel	3	0.9
Eksisi Luas	8	2.5
Radioterapi	95	29.2
Terapi Sistemik		
Tanpa Terapi Sistemik	124	38.2
FAC	71	21.8
CMF	21	6.5
Tamoxifen	16	4.9
Trastuzumab	9	0,03
Lain	84	25,9
Menopause		
Ya	71	21,8
Tidak diketahui	203	62,5
Metastasis	47	14,5
Tulang	36	11,1
Paru	16	4,9
Liver	9	2,8
Median Follow Up, bulan	21	

Metastasis setelah terapi ditemukan paling sering pada tulang yaitu pada 36 pasien (11,1%), disusul oleh paru pada 16 pasien (4,9%) dan liver pada 9 pasien (2,8%). Median *follow up* pasien selama 21 bulan.

Karakteristik pasien yang dikelompokkan berdasarkan masing-masing subtipe diringkas dalam tabel 2. Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna untuk masing-masing subtipe dalam hal median usia, usia < 50 tahun, T_1, invasi limfovaskuler, dan pemberian terapi sistemik.

Luminal A paling banyak ditemukan yaitu sebesar 129 pasien (39,7%). Kemudian disusul oleh subtipe *triple negative* dan Her-2 masing masing sebesar 102 pasien (31,4%) dan 50 pasien (15,4%). Sedangkan luminal B terdapat pada 44 pasien (13,5%).

Pada subtipe luminal A, luminal B, Her-2, dan *triple negative* ditemukan perbedaan yang bermakna dalam hal keterlibatan kelenjar getah bening secara klinis N_{0-2} (100% vs 100% vs 94% vs 98%, p =0,022) dan secara histopatologis N_3 (3% vs 4,9% vs 11,4% vs 6,7%, p = 0,035). Diantara subtipe tersebut diatas, terdapat perbedaan bermakna dalam hal derajat keganasan (32,1% vs 38,2% vs 46,9% vs 56,5%; p = 0,028) dan histologi karsinoma duktal invasif (79,1% vs 88,6% vs 92% vs 67,6%; p = 0,002). Pemberian terapi hormonal paling banyak pada luminal A dan B daripada subtipe Her-2 dan *triple negative* (32,9% dan 42,9% vs 3% dan 1,5%; p < 0,001). Sedangkan trastuzumab paling banyak digunakan pada subtipe Her-2 dan luminal B dibandingkan luminal A dan *triple negative* (36,4% dan 14,3% vs 0% dan 1,5%; p < 0,001).

Metastasis secara keseluruhan ditemukan paling banyak pada *triple negative* dan luminal B dibandingkan luminal A dan Her-2 (19,6% dan 13,6% vs 10% dan 12,4%; nilai p tidak bermakna). Metastasis tulang ditemukan paling banyak pada *triple negative* dan luminal B dibandingkan Her-2 dan luminal A (16,7% dan 11,4 vs 2% dan 10,1%; 0,043). Sedangkan metastasis paru dan liver tidak berbeda bermakna pada masing-masing subtipe.

Diskusi

Pada penelitian ini ditemukan bahwa subtipe yang paling banyak ditemukan adalah subtipe luminal A sebesar 39,7%. Abdelkrim et al menunjukkan bahwa luminal A merupakan subtipe yang paling prevalen sebesar 51,4%.[5] Dawood et al juga menunjukkan bahwa luminal A disusul oleh luminal B adalah subtipe kanker payudara yang paling sering ditemukan (65,8% dan 14,3%).[4] Sedangkan Valejjos et al menemukan bahwa subtipe luminal A dan *triple negative* paling banyak dijumpai sebesar 49,3% dan 21,3%.[2] Hasil yang sama ditemukan oleh penelitian yang dilakukan oleh Shibuta et al.[6]

Tabel 2. Karakteristik Pasien Kanker Payudara Dibedakan Berdasarkan Subtipe

Karakteristik	All N=325 n (%)	ER/PR+ and Her-2(-) N=129 n (%)	ER/PR+ and Her-2(+) N=44 n (%)	ER/PR(-) and Her-2(+) N=50 n (%)	Triple Negative N=102 n (%)	*p*
Median Usia	49	47	49	50	50	NS
Usia < 50 tahun	51.5%	70/54.3	24/54.5%	24/48	48/47.1	NS
T1	51/15.7	20/15.5	11/25	7/14	13/12.7	NS
pN3	15/5.8	3/3	2/4.9	5/11.4	5/6.7	0.035
Derajat keganasan tinggi	90/42.5	27/32.1	13/38.2	15/46.9	35/56.5	0.028
LVSI (+)	31/9.5	12/9.3	9/20.5	3/6	7/6.9	NS
Karsinoma Duktal Invasif	256/78.8	102/79.1	39/88.6	46/92	69/67.6	0.002
Metastasis						
Metastasis keseluruhan	47/14.4	16/12.4	6/13.6	5/10	20/19.6	NS
Metastasis Tulang	36/11.1	13/10.1	5/11.4	1/2	17/16.7	0.043
Metastasis Paru	16/4.9	4/3.1	1/2.3	3/6	8/7.8	NS
Metastasis Liver	9/2.8	3/2.3	0/0	2/4	4/3.9	NS

Subtipe Her-2 dan *triple negative* memiliki kecenderungan untuk metastasis pada kelenjar getah bening lebih sering dibandingkan subtipe luminal. Penelitian yang dilakukan oleh Abdelkrim et al juga mendapatkan hasil yang sama. Pada analisis *multivariate*, Abdelkrim et al menemukan bahwa pasien dengan subtipe Her-2 dan *triple negative* memiliki kecenderungan untuk metastasis pada 4 atau lebih kelenjar getah bening 4.2 kali (95% CI, 1.3-13.5) dibandingkan dengan tipe luminal.[5] Penelitian *cohort* yang melibatkan 26.767 pasien oleh Lee et al menunjukkan bahwa *triple negative* memiliki karakteristik yang lebih agresif dibandingkan subtipe yang lain yaitu ukuran tumor lebih lanjut, keterlibatan kelenjar getah bening, dan derajat keganasan lebih buruk.[7] Hal yang sama juga ditemukan oleh Shibuta et al melalui penelitiannya pada wanita dengan kanker payudara di Jepang.[6]

Penelitian ini menunjukkan bahwa invasi limfovaskuler ditemukan paling sering pada subtipe luminal B, namun tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan subtipe yang lain. Hal ini berbeda dengan penelitian oleh Nguyen et al bahwa invasi limfovaskuler pada subtipe Her-2 paling sering dijumpai sebesar 47%.[1]

Pada penelitian ini kami menemukan bahwa *triple negative* memiliki kecenderungan untuk metastasis lebih sering dibandingkan dengan tipe yang lain. *Triple negative* lebih banyak ditemukan metastasis tulang dibandingkan dengan subtipe yang lain (p=0,043). Chen et al melaporkan bahwa subtipe *triple negative* dan Her-2 berhubungan dengan peningkatan rekurensi dan kematian dengan hazard ratio (HR) 2,05 (95% CI 1.31-3.20; P = 0.002) dan 1,89 (95% CI 1.20-2.97, P = 0.006).[8] Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Kennecke et al yang menunjukkan bahwa *triple negative* mengalami metastasis paling sering pada otak, paru, dan kelenjar getah bening. Sebaliknya metastasis pada tulang dan liver jarang ditemukan.[9]

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan perbedaan yang bermakna antara subtipe kanker payudara dengan gambaran klinis maupun histologis pasien. *Triple negative* memiliki karakter klinis maupun gambaran histologis lebih buruk dibandingkan dengan subtipe yang lain serta memiliki prognosis yang lebih buruk.

Metode pengelompokan kanker payudara berdasarkan status hormonal dan Her-2 ini efektif dalam menilai prognosis dalam praktek klinik sehari-hari.

Follow up yang lebih lama dan penilaian rekurensi lokoregional diperlukan untuk mengetahui perbedaan prognosis diantara masing-masing subtipe.

Daftar Pustaka

1. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. J Clin Oncol 2008; 28(14): 2373-2377
2. Vallejos CS, Gomex HL, Cruz WR, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtype and association with clinicopathologic variable in a Peruvian Hospital database. Clin Breast Cancer 2010;10(4): 294-300
3. Zaha DC, Lazar E, Lazureanu C. Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtype of breast cancer. Rom J Morphol Embriol 2010; 51(1):85-89

4. Dawood S, Hu R, Homes MD, et al. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: result from a large cohort study. Breast Cancer Res Treat 14 [epub] ahead of print. 2010
5. Adbelkrim SB, Trabelsi A, Missaoui N, et al. Distribution of molecular breast cancer subtypes among Tunisian women and correlation with histopathological parameters: A study of 194 patients. Pathol Res Pract 16 [Epub] ahead of print. 2010
6. Shibuta K, Ueo H, Furusawa H, et al. The relevance of intrinsic subtype to clinicopathological features and prognosis in 4,266 Japanese women with breast cancer. Breast Cancer 23 [Epub] ahead of Print. 2010
7. Lee JA, Kim KI, Bae JW, et al. Triple negative breast cancer in Korea-distinct biology with different impact of prognostic factors on survival. Breast Cancer Res Treat 2010;123 (1): 177-187
8. Chen XS, Ma CD, Wu JY, et al. Molecular subtype approximated by quantitative estrogen receptor, progesterone receptor and Her2 can predict the prognosis of breast cancer. Tumori 2010;96 (1): 103-110
9. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2010; 28 (20): 3271-3277

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Penelitian

Ekspresi Siklo-oksigenase-2 (COX-2) pada Kanker Serviks: Tinjauan Khusus Hubungannya dengan Terjadinya Kekambuhan Lokal

Sri Rahayu Subandini[1], Soehartati A. Gondhowiardjo[2]

1. *Subbagian Radioterapi RSUP Dr. Kariadi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang*
2. *Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima 15 September 2010
Disetujui 29 September 2010
Telah dipresentasikan (poster) dalam Konas VI Perhimpunan Onkologi Indonesia, 29 September 2010 di Malang

Alamat Korespondensi:
Dr. Sri Rahayu Subandini, SpRad
Subbagian Radioterapi RSUP Dr. Kariadi, Fak Kedokteran Undip
Email:
srirahayusubandini@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Latar belakang: Peningkatan ekspresi siklo-oksigenase-2 (COX-2) pada keganasan ginekologi telah diketahui, dimana keberadaannya dapat meningkatkan daya invasi dari sel ganas. COX-2 dapat meningkatkan resistensi terhadap kemoradiasi dan diduga sebagai faktor yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit residif kanker. Penelitian ini menilai pengaruh COX-2 pada jaringan kanker serviks terhadap kejadian residif kanker serviks.
Metode dan material: Dari 1 Januari 2009-Juli 2010 sebanyak 43 orang pasien kanker serviks stadium IIB (39,5%) dan IIIB (60,5%) dilakukan pemeriksaan COX-2 pada blok parafin jaringan serviks pre-kemoradiasi.
Hasil: Ekspresi COX-2 pada pasien-pasien residif lebih besar dibanding yang tidak residif (p=0.004). Kanker serviks stadium IIIB dan jenis PA adenokarsinoma mengekspresikan COX-2 lebih besar (p=0.6 dan p=0.4). Ekspresi COX-2 sebelum terapi kemoradiasi ≥ 2,538 ng/mL mempunyai resiko untuk menderita penyakit residif sebesar 2,4 kali lebih besar.
Kesimpulan: Ekspresi COX-2 pada jaringan kanker serviks sebelum kemoradiasi pada penderita yang residif adalah lebih tinggi dibanding yang tidak residif. Ekspresi COX-2 sebelum terapi kemoradiasi juga dapat digunakan untuk memprediksi kejadian residif pasca terapi kemoradiasi.
Kata kunci: COX-2, kanker serviks, residif, kemoradiasi

***Background**: The enhancing expression of COX-2 in gynecologic malignacies had already identified which existence might enhance the invasion ability of malignant cells. COX-2 might increase resistence toward chemoradiation and suspected as a factor for the emerging of cancer recurrent disease. This research is assessing the effect of COX-2 to uterine cervical cancer tissue and the cervical cancer recurrent incidence.*
***Methods and materials**: From January 1st2009 to July 2010, as much as 43 cervical cancer patient of IIB stage (39,5%) dan IIIB stage (60,5%) has undergo COX-2 examination on before chemoradiation cervical cancer tissue in paraffin blocks.*
***Result**: The expression of COX-2 in patient with recurrent larger than that are not reccurent (p=0.004). Cervical cancer stage IIIB and hystopathogical adenocarcinoma express higher of COX-2 (p=0.6 and p=0.4). Expression of COX-2 prior to chemoradiation therapy ≥ 2,538 ng/mL have a risk of reccurent disease was 2,4 times greater.*
***Conclusion**: The expression of COX-2 on cervical cancer tissue before chemoradiation in recurrent patient is higher than it is in non-recurrent patient. The expansion before chemoradiation therapy also can be utilized as a means to predict the recurrent incidence, after chemoradiation therapy.*
***Key words**: COX-2, cervical cancer, recurrent, chemoradiation*

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Kanker serviks merupakan salah satu keganasan yang terbanyak dijumpai pada wanita di dunia. World Health Organization (WHO) pada tahun 2008 melaporkan kanker serviks merupakan kanker terbanyak kedua yang diderita wanita di seluruh dunia dan 80% dijumpai di negara berkembang termasuk Indonesia.[1] Data kanker serviks dari 11 senter di Indonesia pada tahun 2002 menunjukkan kanker serviks menempati urutan pertama dari 10 tumor tersering.[2] Hal yang sama juga terjadi di semarang, khususnya di RSUP Dr. Kariadi Semarang, tercatat setiap tahunnya diperoleh sekitar 40.000 kasus baru kanker serviks.[3,4]

Siklo-oksigenase (COX) merupakan enzim yang terikat pada membran sel dan berperan dalam sintesa prostaglandin (PGs) dari asam arakidonat. Enzim ini mempunyai 2 jenis yang isoform, dinamakan COX-1 dan COX-2. Seperti telah diketahui bahwa enzim tersebut terdapat pada jaringan normal dan diperlukan dalam proses fisiologis homeostasis jaringan. Namun kemudian diketahui bahwa keberadaannya diinduksi berbagai stimuli, seperti sinyal inflamasi, mitogen, sitokin dan *growth factor*.[5,6]

Hasil penelitian Kulkarni melaporkan adanya peningkatan ekpresi COX-2 pada keganasan ginekologi. Pada kondisi normal peningkatan ekspresi COX-2 pada jaringan serviks uteri dapat terjadi pada fase estrous ataupun kehamilan. Peningkatan ekspresi COX-2 merupakan salah satu faktor yang berperan dalam terjadinya keganasan melalui penghambatan apoptosis, suoresi sistem imun, meningkatkan angiogenesis dan meningkatkan daya invasi sel ganas.[7]

Ferrandina melaporkan peningkatan ekspresi COX-2 berhubungan dengan resistensi terhadap terapi kemoradiasi dan buruknya survival penderita kanker serviks.[8] Salah satu faktor yang dapat menyebabkan buruknya survival pasien adalah residifnya keganasan pasca terapi. COX-2 diduga merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya residif. Namun penelitian tentang pengaruh ekspresi COX-2 pada jaringan kanker serviks terhadap terjadinya residif pasca terapi kemoradiasi belum pernah dilaporkan sebelumnya.

Metode dan Material

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Kariadi/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dimulai pada 1 Januari 2009 sampai dengan Juli 2010. Jaringan kanker serviks dilakukan pemeriksaan Lowry di Lembaga Eijkman Jakarta, sedangkan pemeriksaan *enzym – linked immunosorbent assay* (ELISA) dilakukan di Laboratorium Radioterapi FKUI. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *nested case control*, dimana pada penelitian ini ditentukan dulu kasus kanker serviks yang residif dan tidak residif dan selanjutnya dilakukan pemeriksaan ekspresi COX-2 pada blok parafin jaringan kanker serviks yang diambil sebelum dilakukan terapi kemoradiasi. Penelitian ini melibatkan 43 orang subyek penderita kanker serviks stadium II B sebanyak 17 orang (39,5%) dan stadium III B sebanyak 26 orang (60,5%). Rerata umur subyek penelitian adalah 45,7 ± 8,67 tahun dengan umur termuda adalah 30 tahun dan tertua adalah 67 tahun.

Pasca remisi terapi kemoradiasi diketahui sebanyak 23 (53,5%) pasien mengalami residif dan 20 (46,5%) pasien tidak mengalami residif. Rerata lama waktu residif adalah 17,6 ± 5,28 bulan dengan masa residif terpendek adalah 9 bulan dan terpanjang adalah 29 bulan. Karakteristik subyek penelitian ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	**Kelompok**		**p**
	Residif (n=23)	**Tidak residif (n=20)**	
Umur	49,1 ± 8,88	41,8 ± 6,70	0,004*
Stadium kanker serviks			
- II B	8 (47,1%)	9 (52,9%)	
- III B	15 (57,7%)	11 (42,3%)	0,5§
Jenis keganasan (PA)			
- Karsinoma epidermoid	22 (55,0%)	18 (45,0%)	
- Adenokarsinoma	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,6¶

*Uji t-tidak berpasangan
§ Uji χ^2
¶ Uji Fisher-exact

Hasil

Pengukuran ekspresi COX-2

Hasil pengukuran ekspresi COX-2 menunjukkan ekspresi COX-2 pada kelompok residif adalah 2,867 ± 0,6515 ng/mL dengan ekspresi terendah adalah 2,314 ng/mL dan ekspresi tertinggi adalah 5,024 ng/mL. Ekspresi COX-2 pada kelompok tidak residif adalah 2,536 ± 0,4663 ng/mL dengan ekspresi terendah adalah 2,179 ng/mL dan tertinggi adalah 3,886 ng/mL. Hasil uji statistik menunjukan ekspresi COX-2 kelompok residif adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok tidak residif (p=0,004). Perbandingan ekspresi COX-2 pada kelompok residif dan tidak residif juga ditampilkan pada gambar 1.

Berdasarkan stadium keganasan djumpai bahwa rerata ekspresi COX-2 pada penderita kanker

Tabel 2. Kategori ekspresi COX-2 berdasarkan *cut-off point* analisis ROC pada kelompok residif dan tidak residif

Kategori COX-2	Kelompok	
	Residif (n=23)	Tidak residif (n=20)
≥ 2,538 ng/mL	15 (78,9%)	4 (21,1%)
< 2,538 ng/mL	8 (33,3%)	16 (66,7%)

§ Uji χ^2; p=0,003
Risiko relatif = 2,4 (95% CI= 1,3 s/d 4,4)

serviks stadium II B adalah 2,639 ± 0,4539 ng/mL dengan ekspresi terendah 2,287 ng/mL dan ekspresi tertinggi adalah 3,818 ng/mL. Sedangkan rerata ekspresi COX-2 penderita kanker serviks stadium IIIB adalah lebih tinggi yaitu 2,762 ± 0,6690 ng/mL, dengan ekspresi terendah adalah 2,179 dan tertinggi adalah 5,024 ng/mL. Namun hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut adalah tidak bermakna (p=0,6).

Berdasarkan jenis keganasan dijumpai bahwa rerata ekspresi COX-2 kanker serviks uteri jenis adenokarsinoma adalah 2,978 ± 0,7591 ng/mL dengan ekspresi terendah 2,341 ng/mL dan tertinggi adalah 3,818 ng/mL. Sedangkan rerata ekspresi COX-2 jenis karsinoma epidermoid adalah lebih rendah yaitu 2,694± 0**,**5832 ng/mL. Namun hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut adalah tidak bermakna (p=0,4).

COX-2 sebagai prediktor terjadinya residif

Hasil analisis dengan kurva Receiver Operating Characteristic (ROC) untuk ekspresi COX-2 sebelum terapi sebagai prediktor terjadinya residif ditampilkan pada gambar 2. Ekspresi COX-2 sebelum terapi dapat dipergunakan sebagai prediktor terjadinya residif pasca terapi kanker serviks uteri (gambar 2). Hasil analisis juga menunjukkan *cut-off point* ekspresi COX-2 adalah 2,538 ng/mL. Kategori ekspresi COX-2 berdasarkan *cut-off point* analisis ROC pada kelompok residif dan tidak residif ditampilkan pada tabel 2.

Hasil analisis lainnya menunjukkan bahwa sebagian besar yaitu 16 penderita (78,9%) dengan ekspresi COX-2 ≥ 2,538 ng/mL mengalami residif dan hanya 4 pasien (21,1%) yang tidak mengalami residif. Sebaliknya pada penderita dengan ekspresi COX-2 < 2,538 ng/mL sebagian besar (66,7%) tidak mengalami residif dan hanya 8 orang yang mengalami residif. Hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada distribusi kategori ekspresi COX-2 berdasarkan *cut-off point* dengan terjadinya residif (p=0,003). Nilai risiko relatif adalah 2,4 (95% CI= 1,3 s/d 4,4) dimana hal ini menunjukkan pasien karsinoma serviks uteri yang memiliki ekspresi COX-2 sebelum terapi ≥ 2,538 ng/mL mempunyai risiko untuk menderita residif 2,4 X lebih besar untuk mengalami residif.

Pada analisis bivariat diketahui ada perbedaan yang bermakna pada variabel umur dan kategori COX-2 antara pasien yang mengalami residif dengan yang tidak mengalami residif. Berdasarkan hal tersebut maka faktor umur dan kategori ekspresi COX-2 dimasukkan dalam analisis multivariat regresi logistik Hasil analisis multivariat regresi logistik dengan metode enter untuk terjadinya residif pasca terapi karsinoma serviks uteri ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3 menunjukkan variabel umur dan ekspresi COX-2 berpengaruh terhadap terjadinya residif pasca terapi kanker serviks uteri. Variabel umur mempunyai nilai OR (*odd ratio*) 1,15 dengan 95% CI 1,03 s/d 1,29. Hasil tersebut menunjukkan semakin tua umur pasien maka akan terjadi peningkatan risiko untuk mengalami residif 1,15 X.

Pada tabel 3 juga tampak penderita dengan ekspresi COX-2 ≥ 2,538 ng/mL mempunyai risiko 9,16 X lebih besar dibanding yang kurang dari 2,538 ng/mL. Menimbang hasil diatas variabel yang mempunyai nilai OR ≥ 1,5 (nilai batas untuk dianggap sebagai faktor risiko potensial), maka hanya variabel COX-2 ≥ 2,538 ng/mL saja yang merupakan prediktor untuk terjadinya residif pasca terapi penderita kanker serviks uteri.

Diskusi

Serviks adalah bagian paling distal dari uterus yang mempunyai 4 lapisan, epitel, submukosa, muskularis dan, serosa.[9,10] Lapisan epitel yang mempertemukan ektoserviks dan endoserviks disebut sambungan skuamokolumner.[10,11] Kanker serviks merupakan kanker tersering yang dijumpai pada wanita.[1,12,13,14] Di RSUP Dr. Kariadi Semarang, kanker ini menempati urutan pertama kasus baru (76,2%) yang umumnya dalam keadaan penyakit lanjut.[2,3,4] Virus HPV telah diketahui sebagai faktor kuat pencetus kanker serviks.[12,13,14,15] Penyebaran kanker ini dapat perkontinuitatum, limfogen, maupun hematogen (metastasis jauh) sebagaimana kanker lain.[16,17] Tatalaksana terapi didasarkan atas hasil diagnosis PA dan stadium (paling banyak digunakan

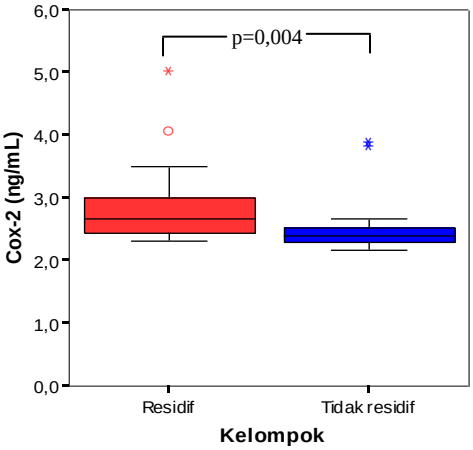
Tabel 3. Hasil uji regresi logistik untuk kejadian residif pasca terapi

Variabel	Adjusted OR	95,0% CI untuk OR		p
		Lower	Upper	
Umur	1,15	1,03	1,29	0,014
Ekspresi COX-2 ≥ 2,538 ng/mL	9,16	1,85	45,44	0,007

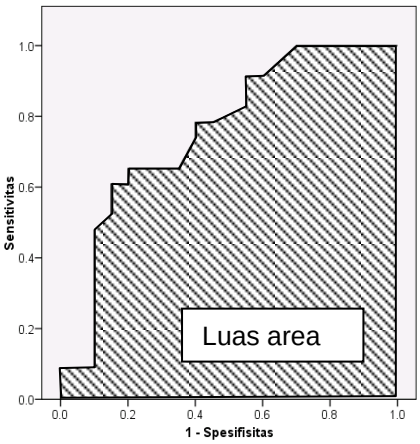
CI=*Confidence interval*

adalah stadium FIGO)[18,19] Pilihan terapinya adalah operasi histerektomi radikal untuk stadium dini dan radioterapi untuk stadium lanjut.[20,21,22,23,24]

Siklo-oksigenase (COX) atau disebut juga prostaglandin (PG) H sintase merupakan suatu enzim yang berperan sebagai katalisator dalam biosintesis prostaglandin dan tromboksan. COX memiliki 2 isoform yaitu COX-1 (*Constitutive*) dan COX-2 (*Inducible*) yang dikode oleh gen yang terpisah. [25,26,27,28] Gen COX-1 yaitu Ptgs-1 mengkoding mRNA 2,8 kb yang bersifat stabil. Gen COX-2 yaitu Ptgs-2 merupakan gen yang segera diekspresikan apabila ada stimulus yang bersifat inflamasi atau proliferasi.[29,30] Aktivitas COX-2 diinduksi oleh beberapa faktor yaitu tumor promoter, faktor pertumbuhan dan sitokin seperti IL-1, TNF-α, LPS, GM-CSF serta TGF-α.[31]



Gambar 1. Perbandingan ekspresi COX-2 pada kelompok residif (n=23) dan tidak residif (n=20)



Gambar 2. Kurva ROC ekspresi COX-2 sebelum terapi untuk prediksi terjadinya residif pada penderita karsinoma serviks uteri

Adanya hubungan antara COX-2 dengan keganasan pertama kali diketahui pada penelitian manfaat pemberian asprin dan *Non-Steroid Anti Inflammastion Drug* (NSAID) untuk menurunkan risiko dan regresi jaringan karsinoma kolon. [32] Sama halnya dengan keganasan kolorektal, pada beberapa tumor lainnya seperti tumor payudara, paru, prostat, kandung kemih, lambung, esofagus, kepala dan leher menunjukkan adanya peningkatan kadar COX-2 sebagai bentuk dari perubahan pengaturan ekspresi COX-2.[30] Hubungan antara over ekspresi COX-2 ditunjukkan juga dengan menurunnya kejadian poliposis intestinal pada tikus yang defisiensi gen COX-2. Overekspresi COX-2 juga cukup kuat untuk menginduksi terjadinya karsinoma payudara dan kulit pada mencit. [33] Pertumbuhan tumor dan mestastasis membutuhkan aliran darah yang adekuat. Tumor angiogenesis diinisiasi oleh faktor pertumbuhan angiogenik. Over ekspresi COX-2 menyebabkan up-regulasi ekspresi beberapa *angiogenic growth factor* seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *basic fibroblast growth factor* (bFGF), dimana secara invivo VEGF dan bFGF akan merangsang secara langsung pertumbuhan sel endotel, tetapi dalam kondisi invivo ke-2 faktor pertumbuhan tersebut akan merangsang pertumbuhan endotel tidak secara langsung yaitu melalui stimulasi sel-sel proinflamasi dan sel tumor. [34-36] Dalam keadaan normal jaringan serviks tidak mengeksresikan atau hanya ekspresi yang sangat lemah COX-2, namun pada saat persalinan ekspresinya akan meningkat. [37] Adanya over ekspresi COX-2 pada karsinoma serviks telah dibuktikan oleh beberapa peneliti. [38-41]

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya ekspresi COX-2 pada jaringan kanker serviks uteri sebelum terapi penderita yang mengalami residif adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding yang tidak mengalami residif. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Kulkarni dan Sales yang juga menjumpai adanya peningkatan eksprsi COX-2 pada penderita kanker serviks uteri. Penelitian Kulkarni menjumpai 12 dari kasus kanker serviks pada pemeriksaan imunobloting tterjadi peningkatan ekspresi COX-2. Sedangkan pada penelitian Sales dari 20 kasus pasien dengan keganasan serviks seluruhnya menunjukkan adanya peningkatan ekspresi COX-2.[7,42]

Peningkatan ekspresi COX-2 berhubungan dengan kemampuan invasif dan metastasis tumor.[43] COX-2 juga dilaporkan terlibat dalam proses awal karsinogenesis, walaupun mekanisme COX-2 dapat meningkatkan pertumbuhan kanker masih belum jelas diketahui. Penelitian Kulkarni menyebutkan ekspresi COX-2 dipengaruhi oleh *Epidermal Growth Factor* (EGF), dimana deregulasi EGF akan meningkatkan aktifitas COX-2.[7] Pada penghambatan COX-2 oleh EGF akan merangsang apoptosis, menekan proliferasi sel, menurunkan tampilan bcl-2, meningkatkan perkembangan sel H-ras-transformed serta merangsang ekspresi EGF.[7,43] Peningkatan ekspresi COX-2 pada jaringan karsinoma meningkatkan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *Matrix Metallo Proteinase* (MMP). Hal tersebut akan memicu terjadinya penghambatan apoptosis, meningkatkan angiogenesis, invasi dan metastasis sel ganas. [43] Peningkatan COX-2 juga menunjukan buruknya

prognosis. Penelitian sebelumnya pada pasien dengan kanker kolorektal menunjukkan ekspresi COX-2 yang tinggi berhubungan dengan terjadinya residif dan metastasis secara hematogenik.[44] Sama halnya dengan penelitian Tomozawa, pada penelitian ini juga dijumpai ekspresi COX-2 yang tinggi berhubungan dengan kejadian residif. Pasien dengan eksopresi COX-2 yang > 2,538 ng/mL mempunyai risiko 9,16 X lebih besar untuk megalami residif pasca terapi kemoradiasi.

Kelemahan penelitian ini adalah menggunakan sampel jaringan yang berupa blok paraffin sehingga ada kemungkinan terjadi perubahan pada strukur protein sehingga mungkin terjadi perubahan ekspresi COX-2. Selanjutnya dalam penelitian ini juga tidak dilakukan pengukuran ekspresi COX-2 pada jaringan serviks yang tidak ada keganasan mengingat sampel yang sulit dicari. Adanya hal ini pada penelitian ini belum dapat menyatakan adanya peningkatan ekspresi COX-2 yang lebih dari normal pada penderita kanker serviks. Berdasarkan hal tersebut diatas perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan sampel jaringan yang masih segar dan menggunakan pembanding jaringan serviks uteri yang tidak ada keganasan.

Kesimpulan

Ekspresi COX-2 pada jaringan kanker serviks sebelum kemoradiasi pada penderita yang residif adalah lebih tinggi dibanding yang tidak residif. Ekspresi COX-2 sebelum terapi kemoradiasi juga dapat digunakan untuk memprediksi kejadian residif pasca terapi kemoradiasi.

Daftar Pustaka

1. Boyle P, Levin B. World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008
2. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2002 data histopatologi. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2002
3. Sarjadi, Padmi T, Miranti I. Insiden kanker penduduk Semarang tahun 1990-1999. Media Medika Indonesiana 2001;36:4
4. Sirait A, Ryadina W, Sihombing M. Survival kanker serviks di RS Dr Kariadi Semarang. Media Medika Indonesiana 2004;39:7
5. Santovito D, Mezzetti A, Cipollone F. Cyclooxygenase and prostaglandin synthases: roles in plaque stability and instability in humans. Curr Opin Lipidol 2009;20:402-408
6. Kniss DA. Cyclooxygenases in reproductive medicine and biology. J Soc Gynecol Investig 1999;6:285-292
7. Kulkarni S, Rader JS, Zhang F, Liapis H, Koki AT, Masferrer JL, et al. Cyclooxygenase-2 is overexpressed in human cervical cancer. Clin Cancer Res 2001;7:429-434
8. Ferrandina G, Lauriola L, Distefano MG, Zannoni GF, Gessi M, Legge F, et al. Increased cyclooxygenase-2 expression is associated with chemotherapy resistance and poor survival in cervical cancer patients. J Clin Oncol 2002;20:973-981
9. Anderson J, Genardry R. Anatomy and Embryology. In: Berek J, editor. Berek & Novak's Gynecology. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007
10. Junqueira L, Carneiro C. Basic Histology. New York: McGraw-Hill; 2005
11. Cheah P, Looi L. Carcinoma of the uterine cervix: a review of its pathology and commentary on the problem in Malaysians. Malaysian J Purhol 1999;21:1-16
12. Haverkos HW. Multifactorial etiology of cervical cancer: a hypothesis. Med Gen Med 2005; 30;7(4):57
13. Bosch FX FAU - de Sanjose S, de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Dis Markers 2007;23(4):213-227
14. Haverkos HW. Viruses, chemicals and co-carcinogenesis. Oncogene 2004;23;23(38):6492-6499
15. Haverkos HF, Rohrer MF, Pickworth W. The cause of invasive cervical cancer could be multifactorial. Biomed Pharmacother 2000;54(1):54-59
16. Bidus M, Elkas J. Cervical and Vaginal Cancer. In Berek J, editor. Berek & Novak's Gynecology. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007
17. Long HJ. Management of metastatic cervical cancer: review of the literature. J Clin Oncol 2007;25:2966-2974
18. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-104
19. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:107-108
20. Lacombe J, Del Priore G, Hillier J. Cervical Cancer. In: Smith J, Healy J, Del Priore G, editors. Atlas of Staging in Gynecological Cancer. New York: Springer; 2008.p.1-5
21. Levenback C. Treatment of Early Cervical Cancer. In Eifel P, Gershenson D, Kavanagh J, Silva E, editors. Gynecologic Cancer. New York: Springer; 2006.p.87-101
22. Jhingran A, Eifel P, Ramirez P. Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. In: Eifel P, Kavanagh J, Silva E, editors. Gynecologic Cancer. New York: Springer; 2010.p.102-121
23. Ragazzo J, Clarke-Pearson D, Livasy C. Cervical Neoplasia. In: Clarke-Pearson D, Soper J, editors. Gynecological Cancer Management. New Jersey: Wiley-blackwell; 2010.p.40-52
24. Zip D. Tumour Growth and Response to Radiation. In Joiner M, van der Kogel A, editors. Basic Clinical Radiobiology. London: Edward Arnold;2010.p.78-101

25. Legan M. The role of cyclooxygenase-2 in the malignant tissue and possible applicability of cyclooxygenase-2 inhibitors in the therapy of cancer. Radiol Oncol 2010;37:187-194
26. Weinberg JB, Ferrandina G, Guilag F. Nitric Oxide Synthase and Cyclooxygenase Interactions in Cartilage and Meniscus: Relationships to joint physiology, arthritis, and tissue repair. Harris, R. E. [42], 31-62. 2007. New York, Springer. Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases. The COX-2 Controversy. Harris, R. E.
27. DuBois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, Lipsky PE. Cyclooxygenase in biology and disease. FASEB J 1998;12:1063-1073
28. Rouzer CA, Marnett LJ. Cyclooxygenases: structural and functional insights. J Lipid Res 2009;50 Suppl:S29-S34
29. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. Annu Rev Biochem 2000;69:145-182
30. Dixon, D. A. Regulation of COX-2 Expression in Human Cancers. Dannenberg, A. J. and DuBois, R. N. COX-2. A New Target for Cancer Prevention and Treatment. [37], 52-71. 2003. Basel, Karger. Progress in Experimental Tumor Research. Bertino, J. R.
31. Kim YB, Kim GE, Cho NH, Pyo HR, Shim SJ, Chang SK, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is associated with a poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated with radiation and concurrent chemotherapy. Cancer 2002; 95:531-539
32. Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis. Biochim Biophys Acta 2000;1470:M69-M78
33. Liu CH, Chang SH, Narko K, Trifan OC, Wu MT, Smith E, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. J Biol Chem 2001;276:18563-18569
34. Gately S, Kerbel R. Therapeutic Potential of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors in the Management of Tumor Angiogenesis. Dannenberg, A. J. and DuBois, R. N. [37], 179-192. 2003. Basel, Karger. Progress in Experimental Tumor Research. Bertino, J. R.
35. Paku S, Paweletz N. First steps of tumor-related angiogenesis. Lab Invest 1991;65:334-346
36. Lopez O, Margarino Y, Delgado R. The angiogenic process and cancer. Biotechnología Aplicada 2009;26:111-116
37. Dong YL, Gangula PR, Fang LF, Yallampalli C. Differential expression of cyclooxygenase-1 and -2 proteins in rat uterus and cervix during the estrous cycle, pregnancy, labor and in myometrial cells. Prostaglandins. 1996; 52(1):13-34
38. Dannenberg AJ, Howe LR. The role of COX-2 in breast and cervical cancer. Prog Exp Tumor Res 2003;37:90-106
39. Shi X, Chen G, Xing H, Weng D, Bai X, Ma D. Clinicopathological significance of VEGF-C, VEGFR-3 and cyclooxygenase-2 in early-stage cervical cancer. Int J Biomed Sci 2008;4:58-63
40. Ryu HS, Chang KH, Yang HW, Kim MS, Kwon HC, Oh KS. High cyclooxygenase-2 expression in stage IB cervical cancer with lymph node metastasis or parametrial invasion. Gynecol Oncol 2000;76(3):320-325
41. Gaffney DK, Holden JF, Davis MF, Zempolich KF, Murphy KJ, Dodson M. Elevated cyclooxygenase-2 expression correlates with diminished survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49(5):1213-1217
42. Sales KJ, Katz AA, Davis M, Hinz S, Soeters RP, Hofmeyr MD, et al. Cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E(2) synthesis are up-regulated in carcinomas of the cervix: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2243-2249
43. Fosslien E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in cancer-induced angiogenesis. Ann Clin Lab Sci 2001;31:325-348
44. Tomozawa S, Tsuno NH, Sunami E, Hatano K, Kitayama J, Osada T, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression correlates with tumour recurrence, especially haematogenous metastasis, of colorectal cancer. Br J Cancer 2000;83:324-328

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Penelitian

Efektivitas Radiasi Teknik 3DCRT Dibanding dengan Teknik Multi-Field dan Teknik Plan Paralel Terhadap Volume Jaringan Sehat Sekitar Tumor pada Kasus Tumor Otak

Rd Riyani Sabariani[1]
1. Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima 10 September 2010
Disetujui 20 September 2010

Alamat Korespondensi:
Rd. Riyani Sabariani, S.SiT
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
Email: riyanis2003@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Latar belakang: Teknik radiasi 3DCRT merupakan perencanaan radiasi minimal untuk tumor otak, namun dalam kondisi tertentu masih digunakan teknik multi-field dan plan paralel. Penelitian ini membandingkan penggunaan teknik 3DCRT dengan teknik multi-field dan plan paralel terhadap volume jaringan sehat disekitar tumor otak.
Metode dan material: Kami menganalisis 15 pasien tumor otak letak sentral yang diradiasi 3DCRT pada bulan Desember 2007, dibandingkan dengan teknik multi-field dan plan paralel.
Hasil: Volume jaringan sehat pada *treated volume* dan *irradiated volume* dengan teknik 3DCRT lebih kecil dari multi-field dan plan paralel. Pada volume tumor < 28.28 cc, teknik 3DCRT vs multi-field vs plan paralel = 1 vs 5.4 vs 20.5, 30.2-79.3 cc = 1 vs 4.45 vs 14.18, 117.7-141 cc = 1 vs 3.35 vs 9.6, > 154 cc = 1 vs 3.6 vs 8.3
Kesimpulan: Radiasi tumor otak dengan teknik 3DCRT paling efektif untuk mengurangi jaringan sehat sekitar tumor yang terkena paparan radiasi.
Kata kunci: tumor otak, radiasi, 3CDRT, multi-field, plan paralel

***Background**: 3DCRT techniques is a minimal radiation techniques for brain tumors, but in certain condition multi-field and plan paralel techniques are still being used. This research is making a comparation between the usage of 3DCRT, multi-field and plan paralel techniques towards the volume of healthy tissue surrounding brain tumors.*
***Methods and materials**: We analizyng 15 brain tumors patients with a central letion being radiated with 3DCRT on December 2007, compared to multi-field and plan paralel techniques.*
***Result**: The volume of healthy tissue on treated volume and irradiated volume is smalller in 3DCRT techniques compared to multi-field and plan paralel techniques. In a tumors with volume of < 28.28 cc, teknik 3DCRT vs multi-field vs plan paralel = 1 vs 5.4 vs 20.5, 30.2-79.3 cc = 1 vs 4.45 vs 14.18, 117.7-141 cc = 1 vs 3.35 vs 9.6, > 154 cc = 1 vs 3.6 vs 8.3*
***Conclusion**: Brain tumors radiation with 3DCRT techniques is the most effective method to reduce the volume of healthy tissue surrounding tumor from being exposed to radiation.*
***Key words**: brain tumor, irradiation, 3DCRT, multi-field, plan paralel*

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Setiap tahun sekitar 8,2 dari 100.000 orang di USA terkena tumor otak primer maligna. Tumor otak tersebut merupakan 2 % dari seluruh tumor otak yang ada di USA.[1] Menurut data PPL Departemen Radioterapi RSUP Nasional Dr Cipto Mangunkusumo, setiap tahunnya tumor otak menempati urutan ke 4 terbanyak. Penderita tumor otak biasanya akan mendapatkan terapi seumur hidupnya, karena sel

tumor sering menginvasi sel-sel sehat sekitarnya. Selain itu sel tumor memiliki perkembangan yang cepat, karena tidak mempunyai batas yang tegas dan dapat tersebar ke daerah otak lainnya dan ke medulla spinalis.[1,2,3]

Salah satu cara pengobatan tumor otak ini adalah dengan pemberian terapi radiasi, disamping terapi lain seperti pembedahan, kemoterapi, imunoterapi atau kombinasi. Disatu sisi pemberian terapi radiasi dibutuhkan untuk membunuh sel-sel ganas namun disisi lain jaringan sehat tidak memerlukan radiasi. Oleh karena itu pemberian terapi radiasi untuk tumor otak harus memilih teknik yang seakurat dan setepat mungkin. Dengan demikian tujuan pemberian terapi radiasi hanya benar-benar ditujukan untuk membunuh sel-sel ganas, sedangkan jaringan sehat sekitarnya akan mendapat dosis yang sekecil mungkin.[3,4,5]

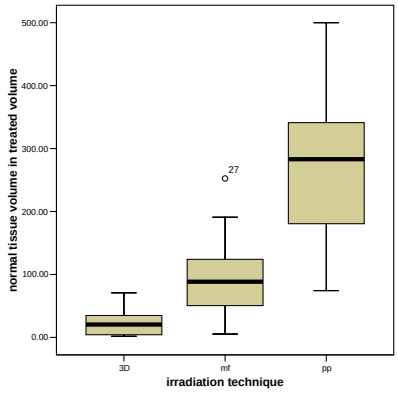
Radioterapi berkembang dengan pesat setelah penggunaan radiasi menggunakan mega voltage dan dukungan sarana teknologi pencitraan. Demikian pula perkembangan teknologi komputer, perkembangan teknik simulator dan perkembangan teknik radiasi yang terkontrol komputer, bersama-sama dengan perkembangan teknik pencitraan mutakhir, maka dimungkinkan dapat direncanakan terapi tiga dimensi.[4] Saat ini sejak kurang lebih 4 tahun yang lalu, Departemen Radioterapi RSUP. Nasional Dr Cipto Mangunkusumo, dalam menangani pemberian radiasi ekterna untuk kasus tumor otak adalah dengan teknik tiga Dimensi Conformal Radioterapi (3DCRT). Hal ini dapat dibuktikan dengan hasil perencanaan radiasi menggunakan Treatment Planning System (TPS). Hasil TPS memperlihatkan distribusi dosis yang lebih *conform* (sesuai) dengan bentuk tumor dalam volume 3 dimensi, sehingga dapat mengurangi dosis tinggi pada jaringan sehat sekitarnya. Sebelumnya penanganan pemberian terapi radiasi pada tumor otak, dilakukan dengan teknik konvensional dua dimensi, yaitu teknik plan paralel dan teknik multifield. Untuk dalam keadaan tertentu saat ini kedua teknik ini masih digunakan.

Metode dan Material

Kami melakukan penelitian deskriptif analitik pada 15 pasien tumor otak letak sentral di Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, yang dilakukan radiasi 3DCRT pada bulan Desember 2007. Dari perencanaan 3DCRT, lalu dibuat perencanaan multi-field dan plan paralel, kemudian dibandingkan ketiganya. Perencanaan dengan Treatment Planning System ISIS 3D versi V.2.5, yang di update menjadi ISIS 3D versi.g.3.1, tiap slice sesuai CT-Scan. Jumlah lapangan penyinaran dan arah gantry relatif sama. Dilakukan pengamatan terhadap *Dose Volume Histogram* (DVH). Data dianalisis dengan SPSS versi 10.

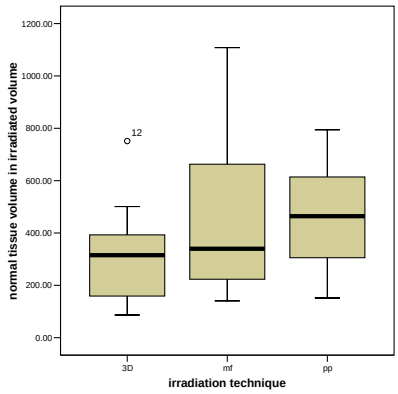
Hasil

Volume jaringan sehat pada *treated volume* jauh lebih kecil jika dibandingkan dengan volume jaringan sehat yang didapat oleh teknik multi-field dan teknik plan paralel. Artinya jaringan sehat yang mendapat dosis sama dengan tumor pada teknik 3DCRT jauh lebih kecil dibanding dengan teknik lainnya.



Gambar 1. Hasil Analisa Volume Jaringan Sehat Pada Area *Treated Volume*

Masih terlihat bahwa volume jaringan sehat pada *irradiated volume*, lebih kecil jika dibanding dengan volume jaringan sehat pada *irradiated volume* yang didapat oleh teknik multi-field dan plan paralel. Bahkan pada teknik multi-field jaringan sehat pada *irradiated volume* lebih banyak jika dibanding dengan teknik plan paralel.



Gambar 2. Hasil Analisa Volume Jaringan Sehat Pada Area *Irradiated Volume*

Selain itu dilakukan pengamatan untuk mengetahui banyaknya volume jaringan sehat pada area *treated volume* dan *irradiated volume*, sesuai ukuran volume tumor. Volume tumor ini dikelompokkan menjadi 4, yaitu ≤ 28,28 cc, 30,2-79,3 cc, 117,7-141 cc dan > 154 cc. Pengamatan pada kelompok 1-4 diperlihatkan pada tabel 1-4, kemudian diperbandingkan antara TPS1, TPS2, dan TPS3 sesuai dengan ukuran volume tumor, baik pada area *treated volume*, maupun pada area *irradiated volume* (tabel 5).

Tabel 1. Hasil Pengamatan Kelompok Pertama

Nama pasien	Volume Tumor	Treated TPS1	Volume TPS2	TPS3	Irradiated TPS1	Volume TPS2	**TPS3**
Ny Yn	22,1	3,56	32,64	101	114,7	171,56	**244,8**
NyRsm	13,8	4,18	32,9	97,67	86,89	140,8	**151,62**
NyS. M	17,6	1,8	5,3	74,3	144,9	159,1	**265,17**
AnAmr	27,6	12,7	49,3	183,27	186,4	319,7	**464,2**
Rata2	**20,425**	**5,56**	**30**	**114**	**133,2**	**197,8**	**281,44**

Tabel 2. Hasil Pengamatan Kelompok Kedua

Nama pasien	**Volume Tumor**	**Treated TPS1**	**Volume TPS2**	**TPS3**	**Irradiated TPS1**	**Volume TPS2**	**TPS3**
Tn AG	77,3	24,95	52	178,3	343,74	415,9	**364,8**
Tn Sj	33,6	41,1	72,56	283,1	117,96	188,74	**302,76**
Ny Ftm	33,7	16,5	94,9	264,3	173,3	258	**302,8**
Ny Ynt	71,1	2,13	131,3	311,7	374,9	715,14	**613,3**
An Fly	40,2	4,2	51,65	213,2	187,85	339,9	**452,6**
Tn Sm	79,3	20,45	88,47	288	315,19	315,2	**541,9**
Rata2	**55,86**	**18,22**	**81,8**	**258,43**	**252,16**	**372**	**439,7**

Tabel 3. Hasil Pengamatan Kelompok Ketiga

Nama pasien	**Volume Tumor**	**Treated TPS1**	**Volume TPS2**	**TPS3**	**Irradiated TPS1**	**Volume TPS2**	**TPS3**
Tn Snm	117,7	36,8	116,8	284	399,9	539	**614,7**
An.Ptr	141	25,7	138,8	494,3	460,9	761,8	**794,4**
Ny Tly	131,9	70,8	191	500	501,1	821,2	**785,65**
Rata2	**130,2**	**44,43**	**148,87**	**426,1**	**453,97**	**707,3**	**731,58**

Tabel 4. Hasil Pengamatam Kelompok Keempat

Nama pasien	**Volume Tumor**	**Treated TPS1**	**Volume TPS2**	**TPS3**	**Irradiated TPS1**	**Volume TPS2**	**TPS3**
Tn Hrs	254,6	32,85	252,5	422,8	751,2	1108,3	**680,6**
Tn Ay	199,6	62,78	95,11	370,8	386	610,4	**515,3**
Rata2	**227,1**	**47,8**	**173,8**	**396,8**	**568,6**	**859,4**	**597,95**

Tabel 5. Hasil Analisa pada Area *Treated Volume*

	TPS1	**TPS2**	**TPS3**	**TPS1 : TPS2 : TPS3**
Kelompok I	5,56	30	114	**1 : 5,4 : 20,5**
Kelompok II	18,22	81,8	258,43	**1 : 4,45 : 14,18**
Kelompok III	44,43	148,87	426,1	**1 : 3,35 : 9,6**
Kelompok IV	**47,8**	**173,8**	**396,8**	**1 : 3,6 : 8,3**

Diskusi

Tumor otak mempunyai derajat keganasan yang bervariasi. Derajat keganasan yang tinggi umumnya mempunyai batas tumor yang tidak jelas, dan mempunyai kemampuan invasi yang lebih kuat. WHO mengelompokkan derajat keganasan ini menjadi rendah, sedang, dan tinggi. Sebagaimana astrositoma derajat tinggi, operasi reseksi tumor sulit dicapai secara adekuat sehingga diperlukan modalitas pengobatan lain yaitu radioterapi.[1]

Untuk dapat meradiasi tumor otak secara adekuat diperlukan pemeriksaan pencitraan yang akurat. Pemeriksaan CT-Scan dengan kontras memiliki sensitivitas 95-97% untuk mendeteksi lesi intraparenchim dan jarang menunjukan *false negative.* Namun CT-Scan juga memiliki kekurangan yaitu kesulitan evaluasi dan interprestasi jika ada lesi di fosa

media dan posterior karena artefak dari tulang. Secara khusus gambaran CT-Scan yang harus diperhatikan adalah ukuran massa, lokasi massa, batas massa penyengatan, edema perifokal di sekitarnya, serta efek pada struktur sekitarnya dan kemungkinan penyebaran pada bagian otak lain.[3] CT-Scan ini mempunyai nilai *hounsfield unit* yang berbeda untuk setiap jaringan. Treatment Planning System (TPS) dapat merubah nilai *hounsfield unit* ini menjadi *electron density*. Oleh karena itu image CT-Scan dijadikan dasar untuk pembuatan rencana penyinaran dengan TPS, karena dapat menghitung faktor keragaman densitas jaringan.[6]

MRI dapat menunjukan dengan jelas karakteristik massa, struktur parenchim sekitarnya, edema ferifokal dan infiltrasi ke struktur, sehingga dokter spesialis onkologi radiasi dapat lebih mudah menentukan sasaran terapi radiasi (target tumor) dan melakukan *fussi* kedalam pencitraan CT-Scanning.[3,6]

Teknik Radiasi

Walaupun saat ini telah digunakan teknik canggih seperti IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*) dan SRS (*stereotactic radio-surgery*), namun beberapa teknik radiasi yang masih banyak digunakan untuk meradiasi tumor otak diantaranya; 1) plan paralel 2 lapangan. Teknik ini merupakan teknik konvensional dua dimensi yang diberikan penyinaran 2 arah lapangan radiasi saling berhadapan dengan axis pertengahan lapangan radiasi berimpit satu sama lain.[7] teknik ini dapat digunakan karena cepat dan mudah sehingga tidak perlu pembuatan rencana penyinaran dengan TPS. Perhitungan dosis dilakukan dengan cara manual langsung menggunakan tabel yang telah disediakan. Data penyinaran yang diperlukan untuk perhitungan dosis adalah, luas lapangan radiasi, energi radiasi, jenis radiasi yang digunakan, dan separasi atau kedalaman tumor. 2) Multi-Field (lebih dari 2 lapangan radiasi). Teknik ini juga masih merupakan teknik konvensional dua dimensi, yang diberikan dengan penyinaran lebih dari dua lapangan.[7] Berkas arah sinar diarahkan pada pertengahan tumor dari berbagai arah sudut gantry.Untuk penatalaksanaannya membutuhkan pembuatan rencana penyinaran dengan TPS sehingga diperlukan data kontur (manual dengan gibs atau CT-Scan). 3) Teknik tiga dimensi conformal radioterapi (3DCRT), yaitu teknik penyinaran tiga dimensi, sehingga menghasilkan distribusi dosis yang homogen, dan sesuai (*conform*) dengan bentuk tumor dalam tiga dimensi.[7] Teknik ini membutuhkan TPS dan kontur CT-Scan. Fisikawan akan mengubah-ubah sudut gantry sehingga didapatkan distribusi dosis yang homogen.

Sistem perencanaan radiasi adalah merupakan suatu proses yang sistematik dalam membuat rencana strategis terapi radiasi. Hasilnya meliputi sekumpulan instruksi dari terapi yang mengandung deskripsi fisik, dan distribusi dosis agar terapi radiasi dapat diberikan secara tepat. Proses perencanaan dimulai dengan penentuan penggunaan alat *imobilisasi* pasien. Tujuannya adalah agar posisi pasien selama radiasi tidak berubah, sehingga sasaran radiasi tidak meleset.[4] Setelah menentukan posisi tumor selanjutnya dibuat volume target yang dibedakan menjadi 3 yaitu GTV, CTV, dan PTV.[8] Organ kritis yang dibuat pada kasus tumor otak ini adalah lensa mata, bola mata, chiasma optikum, midsterm, dan medulla spinalis.[9]

TPS mempunyai output yang diperlukan untuk pelaksanaan radiasi berupa, 1) Kurva Distribusi Dosis, tempat kedudukan yang menghubungkan titik-titik yang mendapat dosis sama.[10] Kurva distribusi dosis yang terbaik adalah kurva isodosi yang homogen (95 % isodose level melingkari tumor) dan dosis maximum 107 % sesuai dengan rekomendasi ICRU 62.[8] Hasil kurva distribusi dosis ini merupakan nilai relatif dalam bentuk prosentase. Melalui distribusi dosis ini dapat dilihat besarnya prosentase dosis yang homogen pada tumor, dan besarnya prosentase dosis pada jaringan sehat sekitarnya. Hasil kurva distribusí dosis yang paling bagus, harus disetujui dokter spesialis onkologi radiasi, sebelum dijadikan acuan untuk penyinaran. 2) Prin-Out Data, untuk mendapatkan data-data dan parameter yang dibutuhkan untuk menjadi acuan penyinaran. Data-data tersebut antara lain pesawat yang digunakan, energi radiasi yang dipakai, teknik radiasi yang dipilih, lapangan radiasi, penyudutan gantri, penyudutan kolimator, perhitungan monitor unit serta data-data lainnya. Data ini harus didokumentasikan dengan baik. 3) *Dose Volume Histogram* (DVH), adalah merupakan grafik histogram, dan yang biasa digunakan adalah DVH Cumulative Intergral. DVH ini dengan mudah menunjukan hubungan antara volume dengan dosis, berupa sumbu x dan sumbu y dimana sumbu x menunjukan dosis yang didapat, sedangkan sumbu y menunjukan nilai prosentase nilai (%) volume organ.[11] DVH ini sangat penting untuk membantu proses optimalisasi pembuatan rencana penyinaran. Dengan DVH ini akan mudah dan cepat mendapatkan data hasil perhitungan volume dan perhitungan dosis yang didapat dalam volume tertentu. Dalam perhitungan DVH ini kita bisa mendapatkan kurva dari organ-organ yang kita nilai, misalnya kurva target, kurva ekternal kontur (*body contour*), dan kurva organ kritis. 4) *Digitally Reconstructed Radiograph* (DRR) adalah radiograph yang dihasilkan oleh computer secara matematis yang merupakan rekonstruksi dari kumpulan data image CT Scan secara digital untuk memproyeksikan gambar yang diinginkan.[11] DRR memberikan sebuah gambaran referensi bidang yang dapat digunakan untuk mentransfer rencana terapi tiga dimensi, jadi perannya sama dengan sebuah gambaran radiograf simulator. Tetapi DRR mempunyai nilai tambah, yaitu dapat menampilkan volume target dan kontur organ kritis. 5) *Beam Eye View* (BEV), bayangan *display* komputer yang dapat membantu

proses pembuatan rencana penyinaran,[11] yaitu: menentukan arah sinar yang diusahakan tidak melewati organ kritis, menentukan bentuk dan ukuran berkas sinar sesuai dengan bentuk dan ukuran tumor, dan menentukan daerah yang harus dilindungi agar tidak terkena radiasi 6) Sistem Bloking, usaha yang dilakukan sedemikian rupa secara maksimal untuk melindungi jaringan sehat agar tidak mendapat dosis radiasi penyinaran, dengan menggunakan blok manual, individual, atau MLC.

Sebuah penelitian dari *University of Michigan Hospital* pada 50 pasien astrositoma yang membandingkan teknik 3DCRT dengan plan paralel, menunjukkan teknik 3DCRT lebih dapat menurunkan volume jaringan sehat yang terkena radiasi.[12] Instansi tersebut juga melakukan penelitian pasien-pasien Glioma yang dilakukan 3DCRT dosis 59.4 Gy, dimana pasien yang mengalami rekurensi sebesar 24% dengan waktu rata-rata rekurensi 53 bulan.[13] Demikian pula suatu penelitian kecil yang melakukan radiasi 3DCRT pada tumor otak dengan dosis > 70 Gy ternyata tidak menimbulkan morbiditas yang bermakna.[14] Pada penelitian kami memperlihatkan bahwa penggunaan 3DCRT bermanfaat dalam mengurangi volume jaringan otak yang terkena radiasi dibanding teknik multi-field dan plan paralel. Dengan demikian teknik 3DCRT aman digunakan sebagai pilihan teknik radiasi pada tumor otak.

Kesimpulan

Sesuai dengan hasil uji statistik, hasil gambaran grafik dan hasil pengamatan perhitungan volume jaringan sehat yang berada pada daerah *treated volume* dan *irradiated volume* sesuai ukuran volume tumor, menunjukan bahwa penyinaran tumor otak dengan teknik 3DCRT adalah paling efektif untuk mengurangi jaringan sehat sekitar tumor yang terkena paparan radiasi pada area *treated volume* dan *irradiated volume*, jika dibanding dengan teknik multi-field maupun dengan teknik plan paralel. Dengan demikian volume jaringan sehat yang mendapat paparan dosis sama dengan dosis tumor lebih sedikit. Teknik 3DCRT juga menunjukan bahwa semakin kecil ukuran volume tumor, effektifitas untuk mengurangi volume jaringan sehat yang berada pada area *treated volume* dan *irradiated volume* sangat jauh lebih kecil sedangkan pada ukuran tumor yang lebih besar, effektifitas pengurangan volume jaringan sehat terutama yang berada pada area *irradiated volume* tidak terlalu berbeda dengan teknik lainnya yang artinya volume jaringan sehat yang mendapat dosis bermakna tapi masih dalam toleransi, menjadi hampir sama antara ketiga teknik tersebut.

Daftar Pustaka

1. National Cancer Institute. Brain. Available from URL: http://www.cancer.gov/cancertopics/types/brain/. Accessed 2007
2. Tumor Otak. SIM Radioterapi [program komputer]. Data PPL: Departemen Radioterapi RSCM; 2007
3. Pan E, Prados MD. Primary Neoplasm of the Central Nervous System. In : Kufa, Pollock, Walchselbaum, et al, editors. Cancer and Medicine 6th ed London: BC Decker; 2003.p.1195-1226.
4. Dobbs J, Barret A, Ash D. Principles of Treatment Planning. In : Edward A, editor. Practical Radiotherapy Planning 3th ed. London: Hodder & Stoughton; 1997.p.1-29
5. Scally LT, Lin L, Beriwal S, Brady LW. Brain, Brainstem, and Cerebellum. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EL, Schmidt-Ullrich RK, editors. Principles and Practice of Radiation Oncology 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.791-838
6. Khan FM. The Physisc of Radiation Therapy 3th ed. Lippincott Williams & Wilkins;2003.p.231-238
7. Khan FM. The Physisc of Radiation Therapy 3th ed. Lippincott Williams & Wilkins: 2003.p.210-214
8. ICRU. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy(supplement to ICRU 50). ICRU Report 62. Bethesda Maryland: International Comission of Radiation Units and Measurements; 1999
9. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goiten M, Munzenride JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:109-122
10. Khan FM. The Physisc of Radiation Therapy 3th ed. Lippincott Williams & Wilkins;2003.p.199
11. Khan FM. The Physisc of Radiation Therapy 3th ed. Lippincott Williams & Wilkins;2003.p.467-474
12. Thornton AF Jr, Hegarty TJ, Ten Haken RK, Archer C, McShan DL, Lichter AS. Three dimensional treatment planning of astrocytomas: a dosimetry study of cerebral irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17(1):125
13. Pu AT, Sandler HM, Radany EH, Blaivast M, Page MA, Greenberg HS, et al. Low Grade Gliomas: preliminary analysis of failure pattern among patients treated using 3D conformal external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31(3):461-466
14. Lichter AS, Sandler HM, Roberson JM, Lawrence TS, Ten Haken RK, McShan DL, et al. Clinical experience with tree-dimensional treatment planning. Semin Radiat Oncol 1992;2(4):257-266

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Penelitian

Metastasis Tulang: Patofisiologi

Enrico Napitupulu[1], Sri Mutya Sekarutami[1]
1. Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima 2 Agustus 2010
Disetujui 11 September 2010

Alamat Korespondensi:
Dr. Enrico Napitupulu
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo, Fak-
Kedokteran Universitas Indonesia
Email: 70enrico@gmail.com

Abstrak / Abstract

Metastasis tulang adalah lesi ganas pada tulang yang sering dijumpai dibanding lesi primer tulang. Keadaan ini menunjukkan penyakit sudah dengan stadium terminal. Keganasan tertentu mempunyai pola metastasis ke tulang dibanding organ lain. Metastasis tulang dapat menimbulkan keluhan yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Terdapat 2 tipe metastasis tulang yaitu osteolitik dan osteoblastik. Untuk menentukan tatalaksana yang tepat diperlukan pemahaman patofisiologi dari metastasis tulang dengan baik.
Kata kunci: tulang, metastasis, osteolitik, osteoblastik, kalsium

Bone metastases is a bone malignancy, more often to be found than a primary bone lesion. This condition shows a terminal stage of cancer. Certain malignancy has a metastatic pattern to be rather than to other organ. Bone metastases may cause symptoms that will reduce the life quality of the patient. There are 2 types of bone metastases, are osteolytic and osteoblastic. To determine a correct management, one must first well understand the pathophysiology of bone metastases.
Key words: bone, metastases, osteolytic, osteoblastic, calcium

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Mayoritas lesi ganas pada tulang adalah lesi metastasis. Dibandingkan dengan keganasan primer pada tulang, lesi metastasis tulang adalah lesi yang paling banyak diradiasi oleh dokter onkologi radiasi. Pasien yang menderita kanker payudara, prostat, ginjal, tiroid, dan paru paling sering menderita metastasis tulang selama periode penyakitnya. Metastasis tulang ini menyebabkan nyeri, fraktur patologis, defisit neurologis, keterbatasan mobilitas sehingga menurunkan kualitas hidup pasien secara bermakna. Walaupun metastasis tulang ini tidak dapat disembuhkan, sehingga upaya untuk mempertahankan fungsi dan kualitas hidup adalah tujuan terapi kondisi demikian.[1]

Terapi metastasis tulang pada dasarnya adalah paliatif. Peran radioterapi sangat penting untuk kontrol lokal lesi metastasis tulang ini dan dapat mengurangi atau menghilangkan nyeri dan menjaga fungsi tulang yang terkena. Namun pendekatan terapi yang baru diperlukan. Oleh karena itu pemahaman tentang patofisiologi metastasis tulang merupakan salah satu jalan penemuan terapi yang inovatif. [2]

Anatomi Fisiologis Tulang

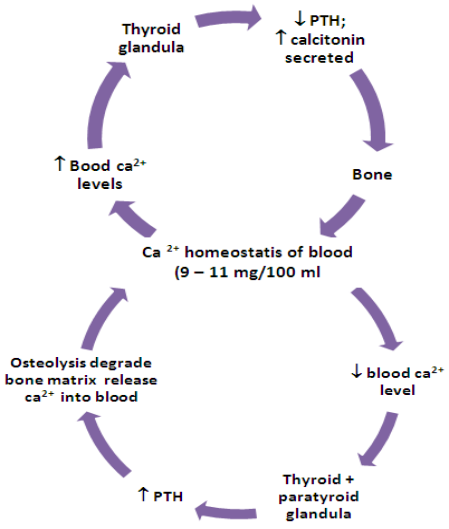
Tulang merupakan jaringan ikat disusun oleh osteosit dan matriks yang dibentuk oleh garam kalsium dan kolagen. Garam kalsium tulang berbentuk kalsium karbonat dan kalsium fosfat sedangkan matriks tulang merupakan materi anorganik. Tulang ini sangat kuat, keras, dan tidak fleksibel. Tulang berfungsi sebagai kerangka penyanggah tubuh, melindungi beberapa organ dalam dari cedera mekanik, tempat penyimpanan sumsum tulang merah dan kalsium. Fungsi osteosit adalah menjaga keseimbangan metabolisme kalsium. Terdapat dua tipe tulang yaitu tulang kompakta dan tulang spongiosa. Tulang kompakta tersusun oleh osteon atau sistem havers sedangkan tulang spongiosa berbentuk seperti spon yang dapat berisi sumsum tulang merah dan tidak terdapat sistem havers. Tulang dilapisi oleh kartilago articularis dan periosteum yang terbuat dari serat kolagen.[3]

Selama perkembangan embrional, skeleton dibentuk dari kartilago dan jaringan ikat fibrosa yang secara gradual diganti oleh tulang. Matriks tulang diproduksi oleh sel yang disebut osteoblast

(diferensiasi dari fibroblas). Produksi matriks tulang (osifikasi) dimulai dari pusat penulangan.[3]

Tulang kalvaria dan fasial dibentuk pertama kali oleh jaringan ikat fibrosa yang secara bertahap diganti oleh tulang. Pola pertumbuhan seperti ini disebut osifikasi intramembranosa. Semua tulang pipih dibentuk dengan proses seperti ini. Pada bulan ketiga pertumbuhan fetus, fibroblast menjadi lebih berdiferensiasi menjadi osteoblas. dari masing-masing pusat osifikasi, pertumbuhan tulang kearah luar dengan terdepositnya garam kalsium pada kolagen. Sedangkan pada tulang panjang, pembentukan tulang berasal dari model kartilago hialin disebut juga osifikasi enkondral. Pusat osifikasi primer terdapat pada bagian tengah tulang sedangkan osifikasi sekunder terletak pada epifisis. Osteoblas memproduksi matriks tulang untuk mengganti kartilago.[3,4]

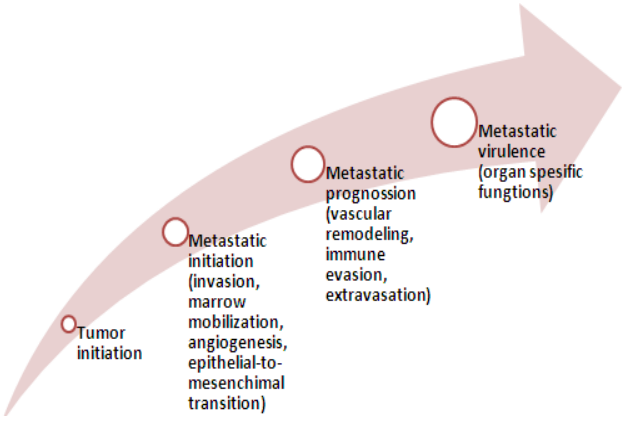
Pada tulang juga terdapat sel yang disebut osteoklas yang dapat mereabsorpsi mineral yang terdapat pada matriks tulang yang disebut resorpsi. Osteoklas sangat aktif pada tulang panjang embrional untuk membuat *marrow canal*. Pembuluh darah tumbuh kedalam *marrow canal* dan terdapat sumsum tulang merah. Setelah lahir, sumsum tulang merah ini akan berubah menjadi sumsum tulang kuning pada tulang pajang sedangkan pada tulang spongiosa.[3] Pada orang dewasa, deposit tulang dan resorpsi tulang pada periosteum maupun endoosteum terjadi secara seimbang sehingga massa tulang konstan. Kedua proses ini disebut sebagai *remodeling* tulang yang mana proses ini diatur oleh osteoblas dan osteoklas. Secara umum, keseimbangan ini diatur oleh hormone paratiroid (berfungsi meningkatkan aktivitas osteoklas) dan hormone kalsitonin yang dihasilkan oleh sel parafolikular (berfungsi meningkatkan aktivitas osteoblas). Keseimbangan ini sangat diatur oleh kadar kalsium dalam darah.[3,4]



Gambar 1. *Bone Remodeling*-Keseimbangan kadar kalsium yang datur oleh sistem endokrin (Dikutip dari kepustakaan nomer 4 dengan modifikasi)

Mekanisme Metastasis Secara Umum

Metastasis merupakan pembeda yang sangat penting antara lesi yang jinak dan ganas. Proses ini merupakan proses progresi keganasan dan merupakan penyebab utama kegagalan terapi dan kematian kanker.[5] Terminologi metastasis secara umum digunakan untuk penyebaran sel tumor melalui pembuluh darah atau saluran getah bening dan cara lain seperti *pasase transcoelomic*. Kemampuan yang dimiliki oleh sel kanker untuk metastasis disebabkan akumulasi perubahan genetik yang memungkinkan sel kanker bersifat invasif dan dapat tumbuh ditempat yang jauh.[6]



Gambar 2. Tahap-tahap terjadinya metastases (Dikutip dari kepustakaan nomer 7 dengan modifikasi)

Berikut ini adalah tahap-tahap dasar proses metastasis secara umum:[6]

1. Invasi dan motilitas. Jaringan normal membutuhkan adhesi yang sesuai dengan membrana basalis ataupun dengan sel sekitarnya. Pada sel kanker menunjukkan adanya perubahan adhesi sel yang menyebabkan sel menjadi motil. Sel kanker ini menggunakan fasilitas invasif yang dimilikinya untuk dapat migrasi dan masuk kedalam pembuluh darah ataupun getah bening.
2. Intravasasi dan survival dalam sirkulasi. Ketika sel kanker memasuki sirkulasi, mereka harus bisa melewati barier fisik maupun imunitas. Biasanya sel kanker dari tumor pada membentuk perlekatan dengan lingkungan sekitar atau antar sel kanker untuk menyebabkan emboli tumor intravaskuler.
3. Ekstravasasi dan *arrest*. Ketika sel terjebak dalam sistem kapiler pada organ yang jauh, sel tumor harus ekstravasasi pada parenkim yang asing. Sel kanker dalam hal ini membutuhkan fasilitas invasif yang dimilikinya.
4. Pertumbuhan pada organ jauh disebabkan oleh adaptasi yang sukses pada *microenvironment* yang sesuai. Kemampuan sel untuk tumbuh di

organ yang baru merupakan proses akhir dari metastasis yang berdampak besar secara klinik. Pada tumor yang telah direseksi dan terdapat emboli tumor pada vaskuler, maka pasien akan mengalami periode laten yang lama untuk terjadi metastasis.

Beberapa tipe kanker mempunyai karakteristik yang sama pada organ tertentu, namun tidak semua. Pada tahun 1889, Stephen Paget mengemukakan hipotesis *seed and soil* yang menjelaskan bahwa ada hubungan antara sel kanker dan *microenvironment* sehingga sel kanker dapat hidup dan berkembang.[7] Lebih spesifik lagi, kemampuan sel untuk bertahan hidup, ekspansi, dan neoangiogenesis memberikan keuntungan sel kanker untuk membelah. Faktor lain yang menyebabkan metastasis spesifik organ adalah anatomi seperti pola aliran darah tumor primer dan kemampuan *homing* pada tempat yang lain. Mekanisme *homing* pada organ spesifik diatur oleh faktor *chemoattractant* dan molekul adhesi yang diproduksi oleh organ target yang berkombinasi dengan reseptor yang terdapat pada sel tumor.[2]

Patofisiologi Metastasis Tulang

Metastasis pada tulang paling banyak terdapat pada sumsum tulang merah yang dapat ditemukan paling banyak pada tulang aksial. Hal ini paling sering disebabkan karena proses penyebaran secara hematogen, tetapi dapat juga terjadi invasi secara langsung. Predileksi tumor tertentu pada tulang berhubungan dengan faktor pertumbuhan lokal seperti TGF, IGF-1, IGF-2, FGF, PDGF, dan *chemoantractant* dari tulang seperti osteokalsin.[2]

Kanker yang bersifat osteotropik merupakan contoh yang spesifik bahwa kanker primer menunjukkan pola metastasis yang organ spesifik. Hal yang penting dalam mengetahui metastasis tulang adalah komposisi unik dari *soil* atau *microenvironment* tulang. Tulang adalah organ yang dinamis yang terdiri dari bermacam-macam asal embrional meliputi stromal hematopoetik, endothelial, dan tipe sel lainnya. Dua tipe sel yaitu osteoklas dan osteoblas mengatur *modeling* dan *remodeling* tulang pada anak maupun dewasa. Osteoklas diturunkan dari prekusor fagosit mononuclear dan bertanggung jawab terhadap resorpsi tulang. Osteoblas diturunkan dari sel stroma dan bertanggung jawab terhadap pembentukan matriks tulang yang baru. Faktor yang berperan dalam *remodeling* adalah interaksi antara osteoblas dan osteoklas. Ekspresi ligand RANK pada permukaan osteoblas dapat berikatan pada reseptor RANK yang terdapat pada prekusor osteoklas yang menyebabkan maturasi osteoklas. Faktor lain yang berperan adalah endokrin, imun dan system lain yang mempengaruhi fungsi osteoblas dan osteoklas.[2]

Tipe Metastasis Tulang

Metastases tulang secara umum memiliki ciri sebagai osteolitik (destruksi tulang) dan osteoblastik (osteosklerotik yaitu pembentukan sel tulang baru). Kanker payudara biasanya bersifat osteolitik sedangkan kanker prostat biasanya osteoblastik. Tipe metastasis menggambarkan interaksi lokal antara tumor sel dan sistem *remodeling* tulang. Perkembangan lesi osteolitik dan osteoblastik menghasilkan interaksi fungsional antara sel tumor dengan osteoklas maupun dengan osteoblas. Sebagai hasil dari perkembangan alamiah remodeling tulang dan potensi lesi metastasis yang heterogen, pasien dapat mengalami lesi metastases tulang bersifat campuran. Pembentukan tulang sekunder juga dapat terjadi akibat interaksi antara osteoblas dan osteoklas.[8]

Invasi Sel Kanker pada Matriks Tulang

Setelah sel tumor keluar dari primernya, sel tumor memerlukan enzim matriks metalloproteinase yang mendukung proses invasinya dan inaktivasi dari enzim antagonisnya yakni TIMP. Sel tumor dapat menyebabkan resorpsi tulang atau pemecahan tulang secara langsung. Resorpsi tulang ini dimediasi oleh osteoklas yang mana telah dibuktikan bahwa hambatan osteoklas ini menurukan proses osteolisis. Osteoklas yang aktif disekitar sel tumor dihasilkan oleh pembentukan osteoklas yang baru dari sel hematopoetik yang dirangsang oleh sitokin yang dihasilkan oleh tumor. Pembentukan osteoklas aktif ini membutuhkan kontak antara sel stroma osteoblastik dan prekusor osteoklas. Proses ini dipengaruhi oleh factor osteotrofik yaitu 1,23-dihidroxyvitamin D3, hormone paratiroid, prostaglandin E2, IL-6, dan IL-11 sedangkan yang menghambat adalah IL-4,-10,-13,-18. Reseptor *activator of nuclear factor k-B* merupakan anggota TNF ligand yang diproduksi oleh sel stroma osteoblastik sebagaimana sel T dan bekerja pada reseptornya. RANK pada sel mononuklear memprogram diferensiasi osteoklas dan menjaga aktivitasnya. Osteoprotegrin merupakan antagonis dari RANKL. Sel tumor yang mengekspresikan α4β1 dan α2β1 integrins cenderung melekat pada tulang.[9,10]

Metastasis Tulang Tipe Osteolitik

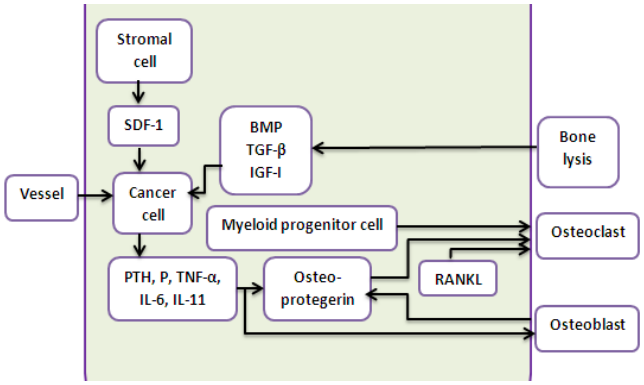
Metastasis osteolitik adalah bentuk metastasis tulang yang paling sering pada semua pasien kanker. Lesi yang dominan adalah litik dan destruktif, walaupun pembentukan tulang lokal dapat juga terjadi. Metastasis osteolitik dapat terjadi pada tumor solid antara lain kanker payudara, prostat, thyroid, paru, dan ginjal. Multiple myeloma secara khas mempunyai gambaran osteolitik yang ekstensif. Hampir semua penelitian in vivo mengindikasikan bahwa osteolitik disebabkan oleh stimulasi osteoklas, bukan karena efek

langsung sel kanker pada tulang. Metastases osteolitik berhubungan dengan peningkatan aktivitas osteoklas dan penurunan aktivitas osteoblast sehingga terjadi resorpsi tulang.[2,9] Hal ini telah terbukti bahwa hubungan metastasis tulang osteolitik merupakan hasil dari siklus kompleks dari interaksi yang progresif antara sel tumor dan *microenvironment* tulang. Karakter osteolitik ini memberikan kesempatan pada sel kanker untuk menyebar ke tulang. Faktor yang dihasilkan oleh tumor yang menstimulasi respon osteoklas dan osteoblast, dan faktor yang tersimpan dalam matriks tulang.[2,9,10]

Peran Parathyroid Hormon-related Protein

Penemuan *parathyroid hormone-related protein* (PTHrP) sebagai penyebab penting hiperkalsemia pada keganasan memberikan pemahaman baru tentang metastasis pada tulang. Ketika kadar hormon ini meningkat pada pasien kanker tanpa disertai metastasis tulang, gejala ini disebut dengan *humoral hypercalsemia of malignancy*. Penyebab utamanya adalah karsinoma sel skuamosa paru, esofagus, kepala leher dan juga korteks ginjal serta jarang terjadi pada kanker payudara dan prostat. Peningkatan kadar kalsium ini akan mengalami resolusi ketika tumor primer direseksi. Hormone PTHrP yang menyebabkan gejala ini memiliki reseptor sama dengan PTH yaitu di sel osteoblast dan berfungsi mengaktifkan osteoklas. Hormone PTHrP ini bekerja dengan cara meningkatkan kadar cAMP dan ekskresi fosfor dan menurunkan ekskresi kalsium. Yang menarik adalah hormon ini meningkat jumlahnya pada nukleus sel yang menjalani fase mitosis yang ekskresinya ditingkatkan oleh *cyclin dependent kinase*. PTHrP ini juga dihasilkan oleh sel epitelial dan myoepitelial kelenjar payudara saat menyusui namun peran hormon ini belum diketahui. Hormon PTHrP mempunyai hubungan dengan RANK yang terdapat pada kelenjar mammae yang mana PTHrP menginduksi ekspresi RANKL oleh sel kelenjar mammae. Peningkatan kadar PTHrP ditemukan pada 65% pasien dengan hiperkalsemia dan kanker payudara yang metastases ke tulang dan 100% pada tumor solid karsinoma sel skuamosa dan metastases tulang.[10,11] Pada kanker payudara ditemukan hormone PTHrP pada pulasan imunohistokimia sebesar 60% dan berkorelasi dengan status PR, tidak pada status ER, usia, ukuran tumor, derajat histologis, status nodal. Pada kanker prostat, beberapa jenis kanker ini mensekresikan PTHrP namun peran PTHrP ini tidak diketahui dengan jelas.[10,11]

Hormon PTHrP maupun kadar serum kalsium darah perifer tidak meningkat walaupun kadar PTHrP sumsum tulang meningkat pada minggu ketiga setelah injeksi sel tumor. Pertumbuhan tumor pada tulang ditandai dengan adanya osteoklas pada permukaan tumor tulang. Adanya osteoklas ini akan hilang dengan terapi anti-PTHrP. Sedangkan pada kasus metastases spontan, metastases osteolitik dan peningkatan kadar PTHrP dan kalsium yang mana peningkatan sekresi PTHrP paling besar pada yang mengalami metastasis tulang. Ketika terjadi resorpsi tulang, TGF-β dirilis dari matriks tulang yang kemudian akan meningkatkan produksi PTHrP oleh sel kanker dan pembentukan osteoklas dari sel hematopoetik. Peningkatan kalsium juga menyebabkan peningkatan produksi PTHrP pada sel kanker. Peningkatan ekspresi mRNA RANK dan penurunan ekspresi mRNA OPG juga diketahui pada kondisi demikian. Beberapa sitokain lain yang diproduksi oleh tumor atau akibat interaksi sel tumor dengan host juga memberikan efek seperti atau sinergis dengan PTHrP. Sitokain tersebut antara lain IL-1, IL-6, TNF- α, dan produk siklo-oksigenase.[10,11]



Gambar 3. Proses metastases tipe osteolitik (dikutip dari kepustakaan nomer 7 dengan modifikasi)

Peran Microenvironment Tulang

Microenvironment tulang kaya akan faktor pertumbuhan. Faktor-faktor pertumbuhan ini antara lain TGF-β, FGFs, IGFs, dan BMP-2 tidak hanya dapat menstimulasi pertumbuhan kanker metastasis di tulang tapi juga menstimulasi pertumbuhan kanker dalam tulang. Walaupun TGF-β merupakan kunci negatif dari kanker payudara dan sel prostat, sitokin ini berperan sebagai tumor promoter. TGF-β stimulasi produksi PTHrP pada kanker ginjal, karsinoma sel skuamosa, dan adenokarsinoma payudara. BMP2 telah diketahui dapat menstimulasi pertumbuhan sel, migrasi sel, dan invasi sel dari kanker prostat osteolitik maupun osteoblastik.[12]

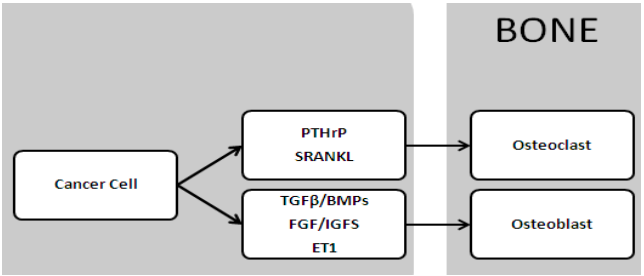
Protein tulang dan matriks metalloproteinase

Tidak hanya proses resorpsi yang penting pada metastases tulang, namun kemampuan sel tumor untuk melekat dan berinteraksi juga merupakan hal yang penting. Telah diketahui bahwa sel tumor mempunyai kemampuan untuk memproduksi protein yang khas seperti osteoblast. yang berikutnya adalah peran matriks metalloproteinase yang juga berperan pada *remodeling* tulang. *Bone sialoprotein* yang sering diekspresikan oleh kanker payudara mempunyai integrin binding RGF yang dapat menyebabkan interaksi antara sel tumor dan matriks tulang melalui

αβ3 dan αβ5 integrin. Protein tulang lain yang berhubungan dengan BSP adalah osteopontin yang dapat berinteraksi dengan vitronectin. Osteonectin, dihasilkan oleh kelenjar payudara, meningkatkan aktivasi MMP-2.[11,12]

Metastasis Tulang Tipe Osteoblastik

Beberapa neoplasma menyebabkan metastasis yang predominan osteoblastik, seperti prostat dan kira-kira 15-20% kanker payudara. Metastasis osteoblastik ini juga dapat terjadi pada kanker payudara dalam bentuk campuran. Mekanisme metastasis ini belum diketahui dengan detail. Lesi tulang osteoblastik jarang ditemukan pada tipe kanker yang lain walaupun dapat terjadi pada kanker seperti kanker leher rahim dan kolon. Selama metastasis tulang osteoblastik, keseimbangan antara resorpsi tulang dan pembentukan tulang terganggu. Pasien mengeluhkan nyeri tulang berat dan kualitas tulang yang dihasilkan buruk sehingga kejadian fraktur patologis sering ditemukan. Beberapa protein yang dihasilkan oleh kanker dan menunjukkan peningkatan sintesis tulang dan meningkatkan densitas tulang sehingga menyebabkan lesi osteoblastik.[2] Metastasis osteoblastik paling sering ditemukan pada kanker prostat. Setiap tumor yang metastases mempunyai kemampuan untuk berpisah dari primernya dan mengekspresikan molekul adhesi, proteinase dan faktor pertumbuhan. Ketika sel tumor telah sampai pada lingkungan sumsum tulang, terjadi perubahan lokal pada tulang. Hal yang menyebabkan proses ini tidak diketahui secara jelas walaupun dapat berhubungan dengan hal-hal yang dipengaruhi oleh sel dan stroma tulang. Alasan yang menjelaskan mengapa tipe metastasis tiap golongan sel berbeda adalah kondisi anatomis tulang, kondisi spesifik sel tulang, dan kondisi *microenvironment* tulang.[2,10]



Gambar 4.. Metastases tipe osteoblastik (dikutip dari kepustakaan nomer 13 dengan modifikasi)

Pada keadaan normal, tulang mengalami *turn over* yang disebut *remodeling* tulang yang pada dasarnya bersifat konstan. Namun dengan berjalannya waktu, resorpsi tulang lebih besar daripada pembentukannya yang disebut keseimbangan negatif. Dengan adanya sel tumor pada tulang, sel tumor ini akan mempengaruhi proses *remodeling* yang ada. Tumor yang menunjukkan proses osteoblastik dengan beberapa cara. Cara yang pertama adalah dengan meningkatkan pembentukan tulang daripada resorpsi. Namun pada fase awal dapat terjadi metastases osteolitik. Penggunaan obat bifosfonat untuk tipe osteoblastik dapat efektif dalam menurunkan nyeri tulang karena metastases tipe osteoblastik. *Parathyroid Hormone related Protein* dapat mempunyai peran dalam terbentuknya osteoblastik walaupun masih belum jelas. Hal ini dibuktikan dengan peningkatan ekspresi PTHrP pada 50% pasien kanker prostat yang mengalami metastases.[13]

Receptor Activator NF-kB (RANK) disebut juga antagonis ligand osteoprotegerin yang merupakan *osteoclast factor differensiasi osteoclast*. RANKL yang diekspresikan oleh osteoblast dan sel stroma dapat terikat pada RANK pada permukaan prekusor osteoklas. Osteoprotegerin dapat terikat pada RANKL dan menghambat interaksi RANK dan menghambat pembentukan osteoklas.[13] TGF-β berperan penting dalam mempercepat diferensiasi osteoblast. TGF ini menstimulasi ekspresi molekul yang penting bagi fungsi osteoblast yaitu kolagen tipe 1, alkali fosfatase, osteonektin, osteokalsin. Injeksi lokal TGF meningkatkan pembentukan tulang baru.[2]

Bone Morphogenic Proteins (BMPs), merupakan anggota dari superfamili TGF, dapat menstimulasi pembentukan tulang pada lokasi ekstraskeletal. Kerja BMPs melalui kaskade yang kompleks meliputi rekruitmen sel mesenkimal, diferensiasi kondrosit, angiogenesis dan diferensiasi osteoblast melalui aktivasi faktor transkripsi seperti Runx-2. BMPs juga mempercepat *upregulasi* alkali fosfatase, kolagen tipe 1 dan osteokalsin. Satu dari anggota BMP, *placental bone morphogenetic protein* diduga memiliki peran karena diekspresikan pada metastases osteoblastik. Pada pasien dengan kanker prostat ekspresi BMP telah diketahui berhubungan dengan peningkatan rekurensi dan penurunan survival. BMP-4,-6,-7 mempunyai efek parakrin sebagai pemicu aktivitas osteoblast.[2,13]Sitokin yang berperan dalam mekanisme osteoblast ini antara lain IGF dan FGF. IGF dapat meningkatkan proliferasi *osteoblastic like cell* dan *upregulasi* kolagen tipe 1. FGF yang dihasilkan dari proses resorpsi tulang atau dihasilkan oleh sel tumor, dapat menstimulasi osteoblast dan merancang proguksi faktor pertumbuhan lainnya. *Platelet derived growth factor* (PDGF) merupakan polipeptida factor pertumbuhan yang dapat membentuk isoform AA, BB, dan AB. Isoform BB merupakan faktor osteotrofik poten yang dapat menstimulasi fungsi osteoklas maupun osteoblast. Sehingga PDGF BB ini dapat menghasilkan kedua lesi osteolitik dan osteoblastik sekaligus.[2,13]

Endothelin-1 adalah vasokonstriktor yang paling poten dan dapat menstimulasi aktivitas osteoblastik. Endothelin-1 ini menunjukan aktivitas *osteoblast like cell* dan memodulasi alkali fosfatase in

vitro dan meningkatkan aktivitas pembentukan tulang baru. Selain itu endothelin-1 menurunkan aktivitas osteoklas. Terdapat peningkatan jumlah endothelin-1 sebagai mediator utama pada proses metastasis osteoblastik. Endothelin-1 menyebabkan pembentukan tulang melalui reseptor endothelin A, yang mana pemberian antagonis terhadap resptor ini menghambat metastasis osteoblastik. Tumor prostat maupun payudara juga mengekspresikan kedua ligand-reseptor ini sehingga diduga kedua interaksi ini memiliki efek parakrin maupun autokrin. Pemberian Endothelin-1 eksogenik juga meningkatkan proliferasi dan mitogenik dari factor-faktor lain seperti IGF-1, PDGF dan EGF. Mekanisme yang telah diketahui dari endothelin ini adalah penghambatan resorpsi dan motilitas osteoklas.[13,14]

Protease seperti urokinase tipe plasminogen reseptor dan prostate specific antigen juga dihubungkan dengan metastases osteoblastik. Peningkatan produksi urokinase ini oleh kanker prostat telah menunjukkan peningkatan metastases tulang osteoblastik. Urokinase ini apat mengaktivasi TGF yang meregulasi diferensiasi osteoblast dan osteoklas dan juga meregulasi sel tumornya sendiri. PSA, merupakan marker kanker prostat, menghambat kerja hormone PTHrP yang merupakan aktivator osteoklas.[2,13] Terdapat bukti bahwa metastasis osteoblastik juga melibatkan osteolitik. Pada kanker prostat yang secara klinik lesi osteoblastik, kadar marker resorpsi tulang dalam urin dan darah sering terjadi peningkatan. Penelitian telah menunjukkan bahwa hambatan resorpsi tulang osteoklastik menurunkan morbiditas tulang. Pada model tikus, jumlah osteoklas meningkat secara bermakna pada lokasi invasi tumor primer. Teori ini menguatkan bahwa osteoklastogenesis penting untuk metastasis tulang osteoblastik yaitu resorpsi tulang oleh osteoklas menghasilkan faktor pertumbuhan yang bervariasi, yang disimpan dalam bentuk inaktif dalam matriks tulang. Aktivasi factor pertumbuhan ini dibutuhkan oleh sel kanker untuk mempertahankan hidup dan proliferasinya.[2]

Peran RANK dalam Metastasis Tulang

Pada dasarnya proses yang dimediasi oleh hormon PTHrP bekerja pada galur sel osteoblast karena osteoklas tidak memiliki reseptor untuk hormon ini. Pemahaman tentang mekanisme osteolitik lokal dimulai dengan ditemukannya osteoprotegrin (OPG) atau disebut *juga osteoclastogenesis inhibitory factor*. OPG ini memiliki reseptor yang homolog dengan TNFR. Molekul ini mempunyai aktivitas potensial pada system imun dengan meregulasi interaksi sel T dan sel dendritik, sebagai activator reseptor NF-kB (RANK) dan RANKL. OPG ini menghambat aktivasi osteoklastogenik dengan mengikat RANKL baik yang masih bebas maupun yang sudah terikat dengan RANK.[15] RANKL dapat menggantikan sel stroma dalam membentuk osteoklas dan juga dapat menginduksi hiperkalsemia dan destruksi tulang karena osteoklas. Sehingga RANKL merupakan faktor diferensiasi, aktivator, dan survival dari osteoklas. Ekspresi OPG dan RANKL saling seimbang yang mana PTHrP atau hormon kalsiotropik dan sitokain pro-resorptif dapat meningkatkan konsentrasi RANKL. Sedangkan hormon yang dapat meningkatkan ekspresi OPG relatif terhadap RANKL adalah esterogen. Pemberian rekombinan OPG dapat menghambat efek hiperkalsemia dari pemberian PTH, PTHrP, IL-1 dan TNF-α. Peran lain RANKL dan OPG dalam tubuh adalah dalam pembentukan kelenjar mammae dan jaringan limfoid dan juga modulasi sistem imun. Kadar OPG meningkat pada kanker prostat dan menurun pada multiple myeloma.[15]

Metastases tulang litik berhubungan dengan nyeri dan morbiditas serius lainnya. Lesi litik ini menunjukkan bahwa mekanisme kerusakan tulang adalah lesi liti predominant. Bifosfonat menghambat proses resorpsi sehingga melindungi tulang dari proses metastases. Meskipun sel kanker mempunyai enzim yang dapat meningkatkan resorpsi tulang seperti matriks metalloproteinase, peran enzim ini kecil. Osteoklastogenesis dihasilkan melalui peningkatan ekspresi RANKL. Sel tumor dapat mengekspresikan RANKL dengan beberapa cara yaitu mengekspresikan secara langsung seperti karsinoma sel skuamosa, memproduksi PTHrP yang akan meningkatkan ekspresi RANKL dan menurunkan ekspresi OPG, dan juga mediator sitokin pro-resorpsi, ikatan sel tumor dengan integrin.[15] Peran resorpsi pada pertumbuhan tulang adalah bahwa dengan resorpsi tulang akan dirilis faktor pertumbuhan dari matriks tulang yang berperan dalam pertumbuhan dan survival sel tumor dalam tulang. Hal ini merupakan suatu *vicious circle* yang apabila kita dapat menghambat salah satu mata rantainya kita mendapatkan dua keuntungan yaitu menekan pertumbuhan sel tumor maupun menghentikan proses osteolitik. Hambatan *vicious circle* ini dengan anti PTHrP, hambatan RANKL, dan OPG masih memerlukan penelitian lebih lanjut.[15]

Pencitraan

Radiofarmaka

Radiolabelled polyphosphonates digunakan pada skintigrafi planar tulang (Bone Scan) karena memiliki afinitas yang baik terhadap tulang, terutama pada matriks tulang yang mengalami pertumbuhan metastasis. Jenis radiofarmaka yang dipakai dalam skintigrafi planar tulang antara lain 99mTc-Hydroxymethylene diphosphonate (99mTc-HMDP), 99mTc-Methylene diphosphonate (99mTc-MDP) atau 99mTc-Dicarboxypropane diphosphonate (99mTcDCP). Dosis yang diberikan melalui penyuntikan intravena adalah 500 MBq (8-20 mCi), sedangkan dosis pada anak sebesar 40 MBq.

Sekitar 50% dosis yang diinjeksikan akan terakumulasi di tulang. Akumulasi ini terjadi 1 jam setelah penyuntikan radiofarmaka dan tetap konstan sampai 72 jam kemudian. Klirens darah terhadap radiofarmaka ini cukup tinggi. Tiga jam setelah penyuntikan, hanya 3% aktifitas yang berada dalam aliran darah. Puncak aktifitas melalui ginjal tercapai pada menit ke-20. Bila fungsi ginjal normal, lebih dari 30% kompleks yang tidak terikat akan mengalami filtrasi glomerular dalam 1 jam dan 60% dalam 6 jam. Waktu antara penyuntikan dengan pengambilan gambar umumnya berkisar antara 2-4 jam. Lama waktu yang dibutuhkan untuk pengambilan gambar akan menghilangkan tangkapan aktifitas radiofarmaka di jaringan lunak sehingga perbandingan target terhadap latar belakang akan meningkat, dan visualisasi tulang makin jelas. Visualisasi diperjelas dengan menganjurkan penderita untuk minum sesudah penyuntikan.

Gambaran normal

Distribusi aktifitas radiofarmaka di sepanjang sistem skeletal tampak simetris pada orang dewasa normal. Selain itu, gambaran aktifitas di kandung kemih, aktifitas samar di ginjal dan aktifitas minimal di jaringan lunak juga normal. Distribusi aktifitas radiofarmaka tidak tampak di tulang-tulang kecil. Distribusi aktifitas sternum sulit dinilai dari arah anterior. Pada arah posterior, vertebra akan terlihat, demikian juga pedikel, prosesus transverses dan spinosus di daerah lumbal. Selain itu, sendi sakroiliaka memperlihatkan tangkapan aktifitas radiofarmaka paling tinggi. Pada anak, tampak aktifitas yang intens di epifisis tulang panjang, yang mencerminkan pusat pertumbuhan dan produksi hemopoietik, di sumsum tulang wajah dan *costochondral junction*. Akumulasi radiofarmaka pada tulang akan menurun dengan bertambahnya usia. Namun ada daerah-daerah yang aktifitasnya tetap simetris, seperti akromion, prosesus korakoideus pada skapula, ujung medial klavikula, persambungan antara korpus dengan manubrium sterni (*angle of Louis*) dan alae sakrum.

Gambaran metastasis

Pada pola yang khas, metastasis tampak sebagai fokus peningkatan tangkapan radiofarmaka multiple yang tersebar acak, biasanya di tulang aksial, termasuk daerah bahu dan kosta.

Skintigrafi planar tulang (bone scan)

Skintigrafi planar tulang dilakukan pada seluruh tubuh dengan 2 *view*, anterior dan posterior. Skintigrafi planar tulang merupakan modalitas yang sering dipakai untuk mendeteksi metastasis tulang karena dapat memperlihatkan kelainan pada perubahan perbandingan lesi terhadap tulang normal minimal 5-10%. Skintigrafi planar tulang dapat mendeteksi dini lesi ganas tulang 2-18 bulan lebih awal dibandingkan foto polos. Skintigrafi planar tulang memperlihatkan peningkatan aktifitas osteoblastik dan vaskularisasi tulang. Foto polos menampilkan gambaran destruktif bila sudah terjadi kehilangan mineralisasi tulang sebasar 50% bahkan 70%. Meskipun lebih sensitif daripada foto polos skintigrafi planar tulang memiliki spesifisitas lebih rendah dan nilai positif palsu lebih tinggi karena hasil yang didapatkan skintigrafi palanar tulang mencerminkan reaksi metabolik tulang terhadap beberapa proses penyakit seperti tumor, trauma atau inflamasi. Hasil negatif palsu dapat dijumpai bila metastasis murni osteolitik berkembang dengan cepat atau pada lokasi avaskular.

Skintigrafi planar tulang dengan memakai 99m Tc-MDP terutama berguna untuk modalitas pencitraan untuk menegakkan diagnosis dan penatalaksanaan metastasis tulang, namun tidak banyak bermanfaat untuk menilai respon terapi terhadap lesi tulang. Terlihatnya aktifitas radiofarmaka memang tidak spesifik untuk menentukan suatu lesi jinak atau ganas, namun berguna untuk menentukan keaktifan suatu lesi. Peningkatan tangkapan radiofarmaka pada metastasis tulang terjadi akibat diabsorpsi masuk ke permukaan tulang. Sebagian besar metastasis tulang memperlihatkan peningkatan aktifitas reaktif osteoblastik sehingga meningkatkan tangkapan radiofarmaka.

Kesimpulan

Metastases tulang sering dijumpai pada pasien kanker stadium lanjut dan memberikan dampak morbiditas yang serius. Patofisiologi terjadinya kelainan pada tulang ini disebabkan oleh gangguan proses remodeling tulang baik peningkatan aktivitas osteoklas maupun osteoblast oleh sel tumor yang menginvasi tulang. Peningkatan aktivitas ini diperantarai oleh faktor dari tumor sendiri maupun faktor imunitas dan lingkungan tulang sendiri. Faktor yang dominan antara lain PTHrP, RANKL, TGF-β, endothelin-1, uPA, dan sitokin proinflamasi lainnya. Hasil dari proses resorpsi tulang adalah osteolitik sedangkan pertumbuhan tulang baru adalah osteoblastik. Walaupun radioterapi dapat memberikan hasil terapi yang signifikan dalam pengobatan metastases tulang, pemahaman terhadap proses ini membawa pengobatan inovatif yang dapat memutus siklus metastasis. Agen terapi yang telah diteliti antara lain anti-PTHrP (denosumab), osteoklas inhibitor (bifosfonat), dan antagonis RANKL (osteoprotegrin). Skintigrafi planar tulang merupakan modalitas yang sering dipakai untuk mendeteksi metastasis tulang dan memperlihatkan kelainan pada perubahan perbandingan lesi terhadap tulang normal minimal 5-10%, sedangkan pada foto polos menampilkan gambaran destruktif bila terjadi kehilangan mineralisasi tulang 50-70%.

Daftar Pustaka

1. Bartenhagen L, Koth J. Principles and Practice of Radiation Therapy: Bone, Cartilage, and Soft Tissue Sarcoma. Philadelphia: Elsevier ; 2010. p.593
2. Yin JJ, Pollock CB, Kelly K. Mechanism of cancer metastases to the bone. Cell Res 2005; 15(1): 57-62
3. Scanlon VC, Sanders T. Essential of Anatomy and Physiology: Skeletal System. Philadelphia: FA Davis; 2007
4. Marieb EN, Hoehn K. Human Anatomy and Physiology: Skeletal. New Delhi: Dorling Kinderley;2006
5. Minn AJ, Massagua J. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology 8th ed: Invasion and Metastases. Philadelphia: Lippincotts Williams and Wilkins;2008
6. Eccles SA. Textbook of Metastases: General Mechanism of Metastases. Singapore: John Willeys and Sons; 2005.p.4-20
7. Chiang AC, Massague J. Molecular basis of metastases. N Engl J Med 2008; 359 (26): 2814-2823
8. Roodman GD. Mechanism of bone metastases. N Engl J Med 2004; 350 (16): 1655-1664
9. Hartsell WF, Yajnik S. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology 5th ed: Palliation of Bone Metastases. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2008
10. Harvey HA, Cream L. Biology of bone metastases: causes and consequences. Clin Breast Cancer 2007; 7 suppl 1: S7-S13
11. Martin TJ, Danks JA, Henderson MA. Textbook of Bone Metastases: Parathyroid Hormon-related Protein and Bone Metastases. Singapore: John Willeys and Sons; 2005.p.27-38
12. Yoneda T, Hiraga T. Crosstalk between cancer cell and bone microenvironment in bone metastases. Biochem Biophys Res Commun 2005; 328(3): 679-687
13. Croucher, P. Textbook of Bone Metastases: Osteoblastic Metastases. Singapore: John Willeys and Sons ; 2005.p.42-50
14. Yin JJ, Mohammad KS, Kakonen SM, Harris S, Wu-Wong JR, Wessale JL, et al. A causal role for endothelin-1 in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100(19): 10954-10959
15. Dunstan CR. Textbook of Bone Metastases: The Role of RANK, RANKL, and Osteoprotegrin in the Lytic Effect and Growth of Bone Metastases. Singapore: John Willeys and Sons; 2005. p.53-60
16. Toegel S, Hoffmann O, Wadsak W, Ettlinger D, Mien L-K, Wiesner K, et al. Uptake of bone-seekers is solely associated with mineralization. A study with ^{99m}Tc-MDP, ^{153}Sm-EDTMP, ^{18}F-Fluoride on osteoblasts. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33:491-494.
17. Hamaoka T, Madwell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 2942-2953.
18. Love C, Din AS, Tomas MB, Kalapparambath TP, Palestro CJ. Radionuclide bone imaging; an illustration review. Radiographics 2003; 23:341-358.
19. Vanel D, Husband JE, Padhani AR. Bone Metastases. In: Husband JE, Reznek RH, editors. Imaging in Oncology 2nd ed. London: Taylor & Francis; 2004. p.1041-1044.

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Tinjauan Pustaka

Metastasis Tulang: Pendekatan Diagnosis dan Tatalaksana Radioterapi

Arie Munandar[1], Nana Supriana[1]

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima 20 Mei 2010
Disetujui 20 Juli 2010
Telah dipresentasikan dalam Raker IX Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia, 28 Mei 2010 di Bogor

Alamat Korespondensi:
Dr. Arie Munandar,
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
Email:
a_munandar_md@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Metastasis adalah keadaan terminal dari kanker. Salah satu organ sebagai target metastasis beberapa kanker adalah tulang. Gejala awal yang ditimbulkan adalah nyeri. Gejala awal tersebut maupun gejala yang lebih lanjut seperti fraktur patologis, kompresi medula spinalis dan hiperkalsemia dapat mengganggu kualitas hidup dari pasien. Diperlukan pilihan pencitraan untuk penegakan diagnosis secara tepat. Radioterapi merupakan pilihan utama tatalaksana terapi untuk metastasis tulang. Artikel ini membahas bagaimana pendekatan diagnosis untuk metastasis tulang dan bagaimana tatalaksana radioterapinya, berikut dosis radiasi dan mekanisme hilangnya nyeri.
Kata kunci: metastasis tulang, nyeri, pencitraan, radioterapi

Metastases is a terminal stage of cancer. Bone is one of the organ target of metastases. The initial symtom is pain. The more advanced symtoms are phatological fracture, mid-spine compression and hypercalcemia. Both initial and advanced sympoms will decrease the life quality for cancer patient. Imaging selection are required to bring a punctual diagnosis. Radiotherapy is a therapy of choice for bone metastases management. This article will review the diagnostic approach for bone metastases and the radiotherapy management, as well as the radiation dose and the pain liberating mechanism.
***Key words**: bone metastases, pain, imaging, radiotherapy*

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Metastasis merupakan keadaan terminal dari penyakit kanker, berbagai macam terapi yang dikembangkan sejak dahulu hingga saat ini telah mampu untuk meningkatkan angka harapan hidup penderita kanker namun pada akhirnya selalu dihadapkan pada metastasis jauh maupun rekurensi pada lokasi primer kanker. Tulang merupakan salah satu target metastasis pada berbagai jenis kanker, dengan penyebab primer terbanyak adalah prostat, payudara, paru, ginjal dan tiroid. Gejala yang terutama ditimbulkan akibat metastasis pada tulang ini adalah nyeri dimana pada keadaan yang lebih lanjut dapat terjadi keadaan yang lebih berat seperti fraktur patologis, kompresi medula spinalis, dan hiperkalsemia. Keadaan ini akan memperberat kualitas hidup pasien kanker sehingga dibutuhkan tatalaksana khusus dan menyeluruh untuk mengatasi metastasis tulang ini, disamping pengobatan terhadap kanker primer yang tentunya tidak dapat ditinggalkan begitu saja tergantung kondisi pasien. Pada makalah ini akan disampaikan secara khusus diagnosis dan tatalaksana radiasi pada pasien dengan metastasis tulang. Pada bagian pertama akan disampaikan secara umum epidemiologi dan patofisiologi yang terjadi pada proses metastasis tulang ini. Bagian kedua berisi gejala yang timbul akibat metastasis, modalitas penunjang diagnosis yang biasa digunakan, dan algoritma umum untuk penentuan diagnosis metastasis tulang. Proses terapi merupakan isi pada bagian ketiga makalah ini dimana akan dibahas secara khusus terapi radiasi yang diberikan pada metastasis tulang.

Epidemiologi

Kanker prostat, payudara, paru, ginjal, dan tiroid merupakan penyebab terbanyak pada metastasis tulang dengan angka kejadian hingga sebanyak 80%. Dua Tumor primer yang sering mengalami metastasis tulang adalah payudara dan prostat.[1,2,3] Hasil autopsi menunjukkan bahwa 50-70% pasien kanker prostat terjadi metastasis tulang, sementara pada pasien kanker payudara hal ini terjadi pada 85% pasien.[1] Angka kejadian pada kanker tiroid, paru, dan ginjal adalah 30-40% pada penelitian post mortem.[2] Diperkirakan

bahwa angka kejadian sesungguhnya lebih besar lagi karena penelitian tersebut melihat gambaran secara makroskopis.

Setiap tulang pada tubuh dapat terkena metastasis, namun lokasi tersering adalah pada axial diikuti oleh appendikular terutama area proksimal dari ekstremitas bawah.[1] Lokasi tersering tersebut adalah tulang belakang, pelvis, dan iga. Pada tulang belakang, daerah lumbal merupakan daerah yang tersering terkena sementara pada appendikular daerah tersering adalah femur proksimal.[4] Lokasi yang terserang pertama kali secara spesifik pada tulang belakang adalah daerah anterior dan tengah dari kolumna vertebralis.[1]

Angka harapan hidup pada metastasis tulang bervariasi berdasarkan tipe tumor primernya.[3] Hal lain yang juga berpengaruh adalah ada atau tidaknya metastasis jauh di tempat lain.[4] Pada kanker payudara dan prostat, angka median ketahanan hidup dari sejak didiagnosis metastasis tulang mencapai tahunan,[3] Beberapa penelitian pernah melaporkan yaitu 2 hingga 4 tahun.[4] Sementara pada kanker paru angka ketahanan hidupnya hanya berkisar dalam bulan.[3] Angka yang pernah dilaporkan adalah 6 bulan.[4]

Patofisiologi

Pembentukan lesi metastasis merupakan interaksi yang kompleks antara sel neoplasma dan jaringan pejamu, dimana hal ini dijelaskan pertama kali oleh Paget dalam hipotesanya mengenai benih dan tempat tumbuhnya (*seed and soil hypothesis*) pada tahun 1889.[1]

Pada lokasi tumor primer, sel tumor akan menginduksi neovaskularisasi yang dilanjutkan oleh gangguan ekspresi dari *cell adhesion molecules* diikuti ekspresi *kolagenase* dan *metalloproteinase* yang memungkinkan sel tumor memasuki aliran darah dan menyebar secara hematogen. Sel tumor selanjutnya harus dapat bertahan dari mekanisme imunologis tubuh dan sampai pada daerah target yaitu tulang. Setelah mencapai tulang, sel tumor harus menginduksi mekanisme lisis dari tulang untuk menciptakan ruang pertumbuhan sel. Diperkirakan bahwa hal ini terjadi melalui produksi *parathyroid hormone-related protein* dibawah stimulasi dari *Transforming Growth Factor Beta (TGF-b)*. Hormon ini lalu menstimulasi osteoklas untuk melisiskan tulang.[1]

Terdapat dua tipe lesi pada metastatis tulang yaitu osteoblatik dan osteolitik yang merupakan hasil dari disregulasi remodeling tulang selama pembentukan metastasis. Secara umum kedua lesi tersebut terjadi pada setiap keganasan, namun pada beberapa jenis kanker terdapat tipe yang dominan seperti lesi osteolitik pada kanker payudara dan lesi osteoblastik pada kanker prostat.[1]

Gambaran Klinis Metastasis Tulang

Sebanyak dua per tiga dari pasien metastasis tulang akan muncul dengan gejala yang merupakan akibat dari proses metastasis tulang tersebut yaitu nyeri, gangguan mobilitas, fraktur patologis, kompresi medula spinalis atau jaringan saraf, infiltrasi sumsum tulang, dan hiperkalsemia.[3]

Gejala yang khas dari metastasis tulang adalah nyeri, dimana 65-75% pasien datang dengan keluhan tersebut.[1,3] Nyeri tersebut diakibatkan oleh proses biologis dan mekanis. Nyeri yang diakibatkan komponen biologis merupakan nyeri yang diakibatkan pertumbuhan dari tumor itu sendiri bersama dengan proses angiogenesis dan hiperemia yang membawa sitokin sebagai mediator nyeri. Nyeri yang diakibatkan komponen ini berupa nyeri yang dalam, tumpul, terasa berasal dari tulang, dan tidak berhubungan dengan aktifitas. Nyeri ini sering memiliki respon yang cepat terhadap terapi non bedah seperti radiasi dan kemoterapi. Lain halnya dengan nyeri akibat komponen mekanik yang berhubungan dengan proses peregangan atau pergerakan dari tulang. Nyeri ini dicetuskan oleh aktifitas yang bertumpu pada *weight bearing* dan hilang dengan istirahat. Nyeri jenis ini muncul akibat hilangnya integritas dari tulang yaitu proses lisis yang menyebabkan kekuatan dan kekakuan tulang berkurang. Nyeri jenis ini jarang langsung berespon dengan terapi. Peningkatan intensitas nyeri mekanik ini dapat menjadi pertanda fraktur patologis.[1]

Jenis nyeri pada metastasis tulang juga dapat dibedakan menjadi nyeri nosiseptif dan neuropatik. Nyeri nosiseptif merupakan nyeri yang diakibatkan oleh stimuli terhadap nosiseptor di endostium melalui prostaglandin, leukotrien, substansi P, bradikinin, IL-1 dan 6, endotelin, dan TNF-a. Nyeri ini juga dapat disebabkan oleh peregangan periostium akibat infiltrasi tumor atau fraktur. Nyeri neuropatik merupakan nyeri yang muncul akibat infiltrasi atau destruksi jaringan saraf oleh tumor.[3]

Pemeriksaan Penunjang

Foto Polos Tulang

Pemeriksaan foto polos tulang untuk mendeteksi metastasis memiliki sensitifitas yang rendah. Untuk dapat terlihat secara jelas maka lebih dari 50–70% dari bagian tulang *'cancellous'* atau medula harus telah mengalami kerusakan. Walaupun kerusakan yang terjadi pada korteks dapat terlihat lebih awal, namun korteks bukanlah tempat yang awal untuk terjadinya metastasis.[1]

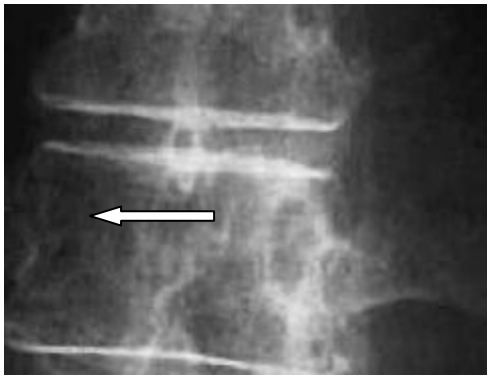
Gambaran yang dilihat pada foto polos adalah hasil dari resorpsi tulang oleh osteoklas yang berupa lesi osteollitik atau proses pembentukan tulang oleh osteoblast berupa lesi osteosklerotik atau osteoblastik. Gambaran tersebut biasanya berupa campuran pada kebanyakan tumor namun terdapat tipe osteolitik murni yang dapat terjadi pada kanker ginjal, tiroid,

uterus, dan terdapat pula lesi osteoblastik murni yang dapat terjadi pada kanker prostat.[5]

Lodwick mengemukakan tiga tipe gambaran yang dapat dihasilkan dari lesi osteolitik. Yang pertama adalah tipe geografik yang berupa destruksi fokal oleh jaringan tulang.[6] Pada tipe ini dapat dilihat pinggiran lesi yang berbatas tegas berbentuk sklerotik dengan ketebalan yang bervariasi.[5] Tipe yang kedua adalah tipe *'moth-eaten'* berupa lesi kecil multipel, dan yang ketiga adalah tipe *'pervious*' berupa lesi kecil pada pinggiran vertebra yang memberikan gambaran batas luar yang tidak tegas merupakan indikasi keterlibatan dari korteks tulang.[6] Tipe *'moth-eaten'* memberikan gambaran destruksi yang lebih cepat dimana batas tidak berbatas tegas dengan zona transisi yang lebih luas.[5] Lesi geografik merupakan pertanda bahwa tipe tumor bersifat kurang agresif, sementara time '*moth-eaten'* menunjukan karakteristik tumor yang lebih agresif.[5]

Keterlibatan pedikel, yang merupakan salah satu gambaran khas dari metastasis tulang, sangat baik dilihat pada posisi anteroposterior yang akan memperlihatkan gambaran hilangnya 'mata' dari vertebra.[5]

Gambaran dari lesi metastasis tersebut juga mempengaruhi interpretasi dari foto polos tulang. Lesi yang permeatif sulit untuk terdeteksi sampai terjadi keterlibatan medula yang luas. Lesi metastasis yang murni litik juga sulit untuk dilihat sampai terjadi keterlibatan luas kecuali telah ada keterlibatan korteks. Pada lesi dengan gambaran campuran litik/blastik, area sekitar yang sklerotik menyerupai reaksi dari tulang normal dalam usahanya untuk membentengi metastasis. Lesi blastik murni lebih mudah terlihat, dimana area sklerotik menunjukkan batas yang tidak tegas yang disebabkan oleh reaksi terhadap faktor pertumbuhan osteoblas sel tumor yang dihasilkan oleh sel tulang normal sekitarnya untuk mengisolasi fokus abnormal. Karena kurangnya sensitifitas dari foto polos untuk menilai metastasis tulang, maka foto polos sering dikombinasikan dengan modalitas imejing lain.



Gambar 1. Destruksi pedikel

Foto polos juga dapat berguna dalam evaluasi lokasi yang simtomatik. Foto polos telah digunakan untuk menilai resiko fraktur patologis pada tulang panjang. Fraktur patologis jarang terjadi bila kurang dari 50% korteks mengalami kerusakan, sering terjadi bila 50-75% korteks rusak, dan pasti terjadi bila lebih dari 75% korteks rusak.

Foto polos masih merupakan modalitas utama pada *multiple myeloma*. Lesi akibat *multiple myeloma* mengambil tangkapan yang rendah pada *bone scintigrafi*, dan foto polos biasanya menunjukkan gambaran *punched out* lesi litik.

Kedokteran Nuklir

Skintigrafi tulang menggunakan Tc-99m phosphate merupakan metode terpilih sebagai skrining untuk menilai metastasis tulang pada pasien yang simptomatik maupun asimtomatik.[1] Pemeriksaan ini memiliki sensitifitas yang tinggi namun dengan spesifitas yang rendah sehingga temuan yang positif harus dikonfirmasikan dengan pemeriksaan fisik maupun penunjang yang lain.[4]

Bone Scintigrafi merupakan indikator dari aktifitas osteoblastik.[4] Kompleks radioaktif diphosphonate akan diabsorpsi oleh permukaan tulang dan masuk ke dalam kristal hydroxiapatite, terutama di daerah dimana terjadi pembentukan tulang baru atau peningkatan aktifitas osteoblas.[1,11] Proses tersebut akan terlihat sebagai daerah yang lebih menyangat karena uptake yang tinggi. Terdapat dua faktor yang mempengaruhi akumulasi phosphonate dalam tulang yaitu aliran darah dan efisiensi dari ekstraksi phosphonate tersebut.[12]

Pada lesi yang murni osteoblastik seperti pada kanker prostat, maka hasil dari *bone scan* akan memberikan uptake yang sangat tinggi di daerah metastasis. Lesi osteolitik pada sebagian besar kanker akan tetap terlihat sebagai daerah dengan uptake yang meningkat, hal ini dikarenakan pada daerah tulang normal sekitar lesi osteolitik tersebut tetap terjadi pembentukan tulang sebagi mekanisme kompensasi.[11,12] Hanya pada beberapa keadaan seperti pada *multiple myeloma* hasil dari *bone scan* memperlihatkan gambaran normal atau *cold spot* karena lesi yang murni osteolitik.[12] Hal ini dapat juga terjadi pada lesi osteolitik yang sangat agresif dimana jaringan sekitar tumor tidak mampu mengkompensasi.[11]

Peningkatan uptake dapat terlihat juga pada lesi dimana terjadi peningkatan aktifitas osteoblas seperti fraktur, infeksi, inflamasi, pasca pembedahan, dan proses degeneratif. Korelasi dengan foto polos diperlukan dalam situasi yang memungkinkan terjadinya keraguan.[1]

Peningkatan aktifitas pada area multipel dengan ukuran yang bervariasi dengan lesi utamanya berada di daerah aksial, sangat sugestif suatu metastasis. Dari lesi metastasis yang terlihat dari *bone scan*, 39% terlihat di vertebra, 38% pada iga dan sternum, 12% pada pelvis, dan hanya 10% pada tengkorak dan tulang panjang. Diperkirakan bahwa hanya 50% dari lesi tunggal pada *bone scan* merupakan suatu metastasis.[1]

CT-Scan

CT-Scan memiliki nilai sensitifitas yang lebih baik dibandingkan dengan Foto Polos, dan dapat melokalisasi lesi pada tulang dengan lebih baik. Namun karena biaya yang lebih tinggi dan waktu tindakan yang lebih lama maka CT-Scan tidak dijadikan alat untuk skrining metastasis tulang. CT-Scan lebih digunakan untuk melihat sejauh mana kerusakan pada korteks tulang dan untuk menilai risiko fraktur patologis, selain itu juga CT-Scan berguna sebagai penunjang untuk biopsi apabila diperlukan.[1]

Salah satu penilaian utama dalam CT-Scan untuk mendiagnosis metastasis adalah keterlibatan korteks, yaitu kerusakan yang luas dari satu elemen korteks pada daerah antrolateral atau posterior. Keterlibatan pedikel terjadi pada hampir 50% kasus, dan gambaran post kontras dapat melihat massa tumor pada dua per tiga kasus dan memperlihatkan keterlibatan foramen.[6]

Lesi yang terjadi di atas vertebra servikal 7 dan kolapsnya satu vertebra sangat sugestif diakibatkan keganasan, Hal ini berbeda dengan kolaps akibat osteoporosis dimana biasanya terjadi fragmen-fragmen berbagai ukuran yang menyebar, menciptakan gambaran *'puzzle'*, dan gambaran yang khas adalah angulasi *'backward'*.[6]

MRI

MRI sangat baik digunakan untuk menilai keterlibatan sumsum tulang, terutama pada daerah vertebra, Lebih lanjut MRI dapat digunakan untuk membedakan fraktur kompresi pada vertebra disebabkan oleh metastasis atau osteoporosis.[1]

Indikasi penggunaan MRI untuk metastasis tulang adalah:[7]

- Untuk membedakan kompresi tulang akibat lesi jinak atau keganasan
- Klarifikasi temuan pada *bone scan* dan radiografi yang inkonklusif
- Melihat adanya metastasis pada tahap awal
- Evaluasi ekpansi tumor ke jaringan sekitar
- Menilai respon terapi

Pendekatan Diagnosis

Secara umum, pasien yang datang untuk evaluasi lesi metastasis tulang dapat digolongkan ke dalam tiga kategori. Kategori pertama adalah pasien dengan tumor primer yang jelas dengan nyeri tulang dan lesi pada foto polos atau telah terjadi fraktur patologis. Kategori kedua adalah pasien asimtomatik dengan lesi primer yang terdapat area peningkatan aktifitas pada *bone scan*. Kategori ketiga adalah pasien tanpa diagnosis pasti kanker yang muncul dengan nyeri tulang atau fraktur patologis dan lesi yang mencurigakan pada foto polos.[1] Dalam bidang onkologi radiasi dimana pasien merupakan pasien rujukan yang telah terdiagnosis kanker maka kategori ketiga sangat jarang ditemukan sehingga tidak dilakukan pembahasan khusus disini. Untuk pasien kategori pertama diagnosis metastasis tulang lebih mudah ditegakkan demikian pula penentuan terapi selanjutnya, sedangkan kategori kedua biasanya membutuhkan proses diagnosis yang lebih detail.

Pasien kanker dengan gejala asimtomatik dimana terdapat area peningkatan aktifitas pada *bone scan*, yang pertama dievaluasi adalah gambaran *bone scan*nya. Dilihat apakah peningkatan aktifitas melibatkan *monostotic* atau *poliostotic*. Gambaran metastasis umumnya adalah *poliostotic*. Hal yang selanjutnya dilakukan adalah melakukan foto polos pada setiap area yang dicurigai. Untuk lesi *monostotic*, apabila lesi pada foto polos tidak jelas metastasis diperlukan pemeriksaan yang lebih tinggi yaitu CT-Scan atau MRI. Untuk lesi yang jelas, dilihat apakah terjadi potensi *impending fracture* atau tidak. *Impending fracture* membutuhkan terapi operasi segera sedangkan bila tidak ada potensi impending fraktur maka terapi dapat berupa medis, radiasi, atau observasi saja.[1]

Terapi

Secara umum, tatalaksana dari metastasis tulang harus melibatkan multidisipiplin dan meliputi analgetik, radioterapi, pembedahan, kemoterapi, hormonal, radioisotop, dan *bisphosphonates*. Analgetik yang meliputi obat-obatan NSAID sampai dengan opioid merupakan lini pertama dari tatalaksana nyeri pada pasien metastasis tulang dengan gejala nyeri.[8] Pengobatan lainnya mempunyai indikasi tertentu dan akan dibahas secara umum, untuk radioterapi akan dibahas secara mendalam.

Pilihan terapi pada nyeri akibat metastasis tulang adalah analgesik, terapi sistemik, bisphosphonates, vertebroplasty, dan radiasi.[9]

Radioterapi pada Metastasis Tulang

Radioterapi merupakan modalitas terpilih untuk mengatasi nyeri terlokalisir pada tulang yang diakibatkan metastasis. Sebanyak 70-80% pasien mengalami respon dari radiasi dan sekitar satu per tiga mengalami repon komplit.[8]

Radioterapi menghilangkan nyeri pada 75-90% kasus, sehingga dapat mengurangi tatalaksana nyeri oleh obat-obatan dan mengurangi efek samping yang ditimbulkannya. Hal ini menyebabkan peningkatan kualitas hidup *(QOL)*. Karena dibutuhkan sampai beberapa minggu untuk mencapai efek maksimum, pasien masih memerlukan obat-obatan penghilang nyeri selama menunggu efek muncul.[10]

Lima *prospective randomized trial* yang dilakukan selama 1980-1990, menyelidiki radiasi dari 30 Gy selama 2-3 minggu dibandingkan dengan 15-20 Gy dengan 3-5 fraksi. Studi awal ini belum dapat memeberikan kesimpulan bahwa durasi yang lebih

pendek dapat serupa dengan fraksi konvensional, hal ini dikarenakan juga sampel yang bervariasi (57-759), status performans, dan pemberian sistemik antineoplastik. Namun studi-studi tersebut menunjukkan *trend* untuk penurunan durasi radiasi. Hanya satu studi pada saat itu yaitu studi RTOG yang diklasifikasikan sebagai *evidence* level 1, sementara sisanya adalah *evidence* level 2.[1]

Lima studi tambahan berikutnya berkembang berupa *prospective randomized trial* yang membandingkan hasil waktu konvesional dengan fraksi tunggal sebesar 8 Gy. Studi-studi ini memberikan bukti level 1 bahwa fraksi tunggal memberikan hasil respon yang serupa dibandingkan fraksi konvensional untuk menghilangkan nyeri. Dua studi melakukan randomisasi total 100 pasien membandingkan 8 Gy dosis tunggal atau 24 Gy dalam 6 fraksi, dan menemukan bahwa tidak ada perbedaan dari respon nyeri. Hasil tersebut didukung oleh 3 *prospective randomized trial* melibatkan 1294 pasien, antara 8 Gy atau 20-30 Gy diberikan 5-10 fraksi.[1]

Dari studi-studi tersebut beberapa konklusi yang dapat dihasilkan adalah:[4]

- Dosis tunggal sebesar 8 Gy memberikan respon yang sama dibandingkan dengan terapi standar (30 Gy dalam 10 fraksi atau 20-24 Gy dalam 5-8 fraksi)
- Angka kejadian untuk reradiasi lebih tinggi pada dosis tunggal, dengan faktor 2-3 kali.
- *Respon rate* lebih baik bila skor nyeri awal rendah.

Dari seluruh studi tersebut diketahui bahwa tidak ada hubungan yang konsisten antara dosis dan respon untuk tatalaksana metastasis tulang ini. Hal ini dipikirkan bahwa mekanisme hilangnya nyeri bukan terutama diakibatkan oleh hilangnya massa tumor di tulang, namun karena perubahan lingkungan dan perubahan aktivasi dari osteoklas maupun osteoblas.[4]

Untuk pasien dengan status performans yang buruk, kondisi perjalanan ke fasilitas yang sulit, metastase jaringan lunak lain yang luas, dan harapan hidup yang rendah, terapi yang sebaiknya dipilih adalah 8 Gy dosis tunggal. Untuk pasien dengan harapan hidup yang lebih baik, metastasis terbatas hanya pada tulang, dan status performans baik, terapi yang lebih panjang (30 Gy dalam 10 fraksi) lebih dipilih untuk meminimalkan kemungkinan reradiasi. Bahkan pada pasien dengan lesi tunggal, dosis yang lebih tinggi dapat digunakan.[4]

Kesimpulan

Pada makalah ini telah dijelaskan mengenai aspek diagnosis dan tatalaksana radiasi pada metastasis tulang. Sekitar 30-70% kanker akan terjadi metastasis jauh dimana tulang merupakan salah satu target utama penyeberannya. Penentuan diagnosis yang tepat dengan memperhatikan keluhan dan keadaan pasien secara menyeluruh menjadi dasar tindakan yang akan diambil selanjutnya. Pasien dengan keluhan yang jelas dan menjurus kepada metastasis tulang dengan gambaran *bone-scan* yang mendukung saja sudah cukup untuk menjadi dasar terapi, dimana pada kondisi tertentu dapat dilakukan penunjang tambahan untuk menilai lebih jauh metastasisnya sehingga terapi yang direncanakan lebih tepat guna, sedangkan pasien tanpa keluhan yang terdeteksi kemungkinan terjadi metastasis tulang pada saat skrining memerlukan diagnosis lanjutan untuk memastikan apakah benar telah terjadi metastasis tulang, langkah selanjutnya yang tidak kalah rumit adalah menentukan terapi apakah cukup dengan observasi atau dibutuhkan tindakan terapi yang radikal. Kualitas hidup pasien harus tetap menjadi dasar pengobatan, karena bagaimanapun juga tindakan yang dilakukan seorang dokter sebagai seorang manusia adalah untuk mengobati pasien sebagai manusia,juga bukan hanya mengatasi metastasisnya saja.

Daftar Pustaka

1. Getty PJ, Nielsen JL, Huff T, Robbin MR, Overmoyer BA. Metastatic cancer to bone. In: Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, et al., editors. Oncology-an evidence based approach. New York: Springer; 2006.p.1655
2. Plunkett TA, Rubens RD. Clinical features and prognosis of bone metastases. In: Jasmine C, Capanna R, Coleman RE, Coia LR, Saillant G, editors. Textbook of bone metastases. West Sussex (UK): Wiley; 2005.p. 65
3. Vassiliou V, Chow E, Kardamakis D. Natural history, prognosis, clinical feature and complications of metastatic bone disease. In: Kadarmakis D, Vassiliou V, Chow E, editors. Bone metastases, a translational and clinical approach. New York: Springer; 2009.p. 77
4. Hartsell WF, Yajnik S. Palliation of bone metastases. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott; 2008.p. 1986
5. Kalogeropoulou C, Karachaliou A, and Zampakis P. Radiologic evaluation of skeletal metastases: role of plain radiographs and computed tomography. In: Kadarmakis D, Vassiliou V, Chow E, editors. Bone metastases, a translational and clinical approach. New York: Springer; 2009.p. 119
6. Guillevin RG, Vallee JN, Martin-Duverneuil N, Lo D, Lafitte F, Maillard JC, and Chiras J. Imaging of spinal bone metastases. In: Jasmine C, Capanna R, Coleman RE, Coia LR, Saillant G, editors. Textbook of bone metastases. West Sussex (UK): Wiley; 2005. p.91
7. Solomou E, Kazantzi A, Romanos O, Kardamakis D. Magnetic resonance imaging of metastatic bone

disease. In: Kadarmakis D, Vassiliou V, Chow, E, editors. Bone metastases, a translational and clinical approach. New York: Springer;2009.p.163

8. Agarawal JP, Swangsilpay T, Van Der Lindenz Y, Radesx D, Jeremick B, Hoskin PJ. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. Clin Oncol 2006; 18: 747-760
9. Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, et al. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidence-based practice? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75: 1501-1510
10. Andrade RS, Proctor JW, Slack R, et al. A simple and effective daily pain management method for patients receiving radiation therapy for painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. In press. 2010

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Tinjauan Pustaka

Radiasi Paliatif pada Nyeri Kanker

Nana Supriana[1], Henry Kodrat[1], Soehartati A. Gondhowiardjo[1]

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima 15 September 2010
Disetujui 20 September 2010
Telah dipresentasikan dalam Konas VI Perhimpunan Onkologi Indonesia 29 September 2010 di Malang

Alamat Korespondensi:
Dr. Henry Kodrat,
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
Email: hkodrat_md@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Nyeri dapat menurunkan kualitas hidup pasien seara nyata. 75% dari pasien kanker stadium lanjut dan akhir mengalami nyeri. Penatalaksanaan dari nyeri memerlukan pendekatan secara multidisiplin dari spesialis onkologi medik, onkologi radiasi, bedah, anastesi, rehabilitasi medik dan psikologi. Radioterapi merupakan modalitas yang berharga untuk pengobatan nyeri karena kanker. Radiasi biasanya digunakan pada kasus paliatif di mana tumor yang radiosensitif menginvasi tulang, jaringan ikat dan saraf. Radioterapi efektif untuk mengobati nyeri tulang yang tidak diatasi dengan pemberian analgetik. Radiasi fraksi tunggal atau multi fraksi memberikan efek yang sama untuk menghilangkan nyeri. Re-radiasi lebih sering dijumpai pada fraksi tunggal.

Kata kunci : nyeri, radioterapi, paliatif, metastasis tulang

Pain can significantly decrease the patient's quality of life.75% of cancer patients experience pain in the advance and terminal stages. The management of pain is a team approach between specialists in medical oncology, radiotherapy, surgery, anaesthesiology, physical medicine and rehabilitation and psychology. Radiotherapy is a valuable modality in the treatment of cancer pain. It is commonly used in the palliative setting when a radiosensitive cancer invades bone, soft tissue, or nerves. Radiotherapy is effective in treating bone pain not adequately controlled by analgesics. Single and multi fraction regimens are equally effective in relieving pain. Retreatment is needed somewhat more often following single fraction therapy

***Keywords** : pain, radiotherapy, palliative, bone metastases*

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Nyeri dapat menurunkan kualitas hidup pasien secara nyata. Seperti disiplin ilmu yang lain, penatalaksanaan sindroma nyeri tidak ada yang sempurna.[1]Setiap tahun, 9 juta orang diperkirakan menderita kanker di seluruh dunia, dan 75% penderita kanker mengalami nyeri pada tahap lanjut dan terminal. Penanganan nyeri tidak ada yang adekuat pada pelayanan kesehatan secara umum dan secara khusus pada bidang onkologi.[2]

Radioterapi merupakan modalitas berharga untuk pengobatan nyeri karena kanker. Ini biasanya digunakan pada keadaan paliatif ketika tumor yang radiosensitif menginvasi ke tulang, jaringan lunak atau saraf[1]. Situasi yang paling sering dihubungkan dengan nyeri pada kanker adalah metastasis ke tulang. [3,4] Radiasi eksterna mengurangi nyeri tulang secara bermakna pada 75-90% kasus, menurunkan penggunaan obat penekan nyeri dan efek samping obat-obatan tersebut. Hal ini mengakibatkan peningkatan kualitas hidup pasien. NSAID dan atau opioid dapat digunakan untuk kontrol nyeri, namun efek samping dari obat ini dapat mengakibatkan penurunan dari kualitas hidup.[1,2]

Nyeri di radioterapi selain dapat disebabkan dari kerusakan jaringan oleh tumor itu sendiri seperti kasus destruksi tulang oleh proses metastasis, dapat juga disebabkan invasi pleksus celiac oleh kanker pankreas atau dari proses radioterapi itu sendiri. Radiasi dari jaringan normal terutama sel dengan pertumbuhan yang cepat dapat mengakibatkan kematian sel dan mencetus kaskade *cytokines* proinflamasi, faktor thrombosis dan faktor pertumbuhan , mencetuskan terjadinya reaksi nyeri lokal.[1]

Definisi

International association for the study of pain mendefinisikan nyeri sebagai perasaan yang tidak menyenangkan dan pengalaman emosional yang

dihubungkan dengan kerusakan jaringan secara nyata atau potensi kerusakan jaringan. Nyeri merupakan persepsi dari *nociceptive* dan seperti persepsi yang lain, ini dipengaruhi oleh interaksi antara aktivitas pada jalur sensorineural dan variasi dari faktor psikologi dan perilaku. Meskipun proses psikologi dapat secara kuat mempengaruhi ekspresi dan akibat dari nyeri, faktor organik yang mengakibatkan aktivitas pada jalur sensorineural kelihatannya mejadi penyebab utama pada penderita kanker.[5]

Tipe dari Nyeri

Nyeri dapat dibagi menjadi *nociceptive* atau *non nociceptive*. Nyeri *nociceptive* berasal dari respon sistim saraf yang sesuai dengan kerusakan jaringan . Nyeri *nociceptive* dapat dibagi menjadi nyeri somatik dan nyeri visceral, tergantung dari lokasi dan gejala dari stimulus nyeri. Nyeri somatik bersifat tajam, lokasi mudah ditentukan, nyeri ini sebagai respon terhadap kerusakan kulit, otot dan jaringan ikat.Di sisi lain pasien denan nyeri visceral sulit untuk menunjukkan lokasi nyeri, nyerinya bersifat tumpul atau sering mengeluhkan rasa *cramping*.[1]

Nyeri *non nociceptive* meliputi nyeri neuropatik dan psikogenik. Pada tipe ini respon sistim saraf adalah *atypical* terhadap kerusakan yang dialami. Responnya dapat muncul tanpa kerusakan jaringan. Nyeri neuropatik merupakan nyeri abnormal yang diakibatkan oleh sistim saraf perifer dan saraf pusat. Pasien dapat mengeluhkan rasa terbakar, baal, yang biasanya muncul sepanjang distribusi saraf. Pasien juga dapat mengalami nyeri yang tidak sesuai dengan kerusakan jaringan. Penyebab psikogenik (misalnya depresi dan ansietas) dapat menimbulkan persepsi nyeri.[1]

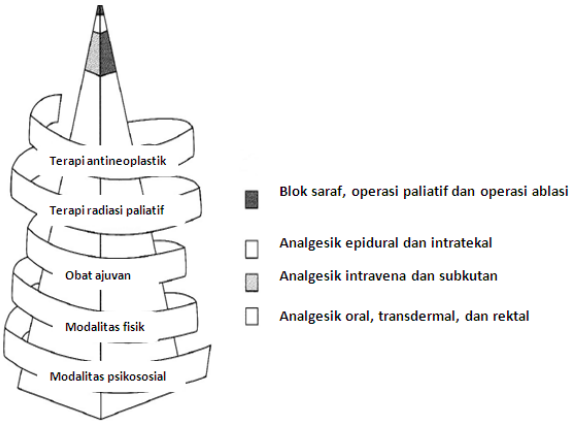
Pemahaman dari gejala pasien memungkinkan dokter untuk mengetahui patofisiologi dari sindroma nyeri. Tiap tipe dari nyeri diobati dengan modalitas yang berbeda. Contohnya, nyeri somatik, nyeri yang bersifat tajam dan mudah untuk dilokalisasi, dapat diobati dengan golongan opioid, sedangkan anti konvulsan dan anti depresan dapat digunakan untuk mengobati nyeri neuropatik.[1]

Penatalaksanaan

Penanganan paliatif secara umum pada kanker stadium lanjut adalah untuk mengidentifikasi penyebab dari gejala, mengobati keadaan yang *reversible* seperti fraktur, pemberian terapi farmakologi, menyingkirkan penyebab *iatrogenic* dan sindroma nyeri kronik, dan menggunakan terapi supportif secara bebas.[6]

Penatalaksanaan dari nyeri memerlukan penanganan multidisiplin antara kemoterapi, radioterapi, bedah dan anastesi dan terapi supportif, tetapi juga psikologi dan psikoterapi. Sebagai contoh, pengobatan untuk nyeri tulang metastasis memerlukan terapi multidisiplin seperti obat-obatan analgetik (level 1 sampai level 3, non opioid dan opioid dan juga *trycyclic antidepressant*, anti konvulsan, bisphosphonate), radioterapi, kemoterapi atau terapi hormon yang tergantung dari tumor primer.[7,8]

Juga perlu diingat, radioterapi efektif untuk mengontrol nyeri, namun radioterapi juga menyebabkan nyeri seperti *osteoradionecrosis mandibula*, nekrosis jaringan lunak dari rongga mulut atau anus dan *radiation plexopathy*.[1,5,7]



Gambar 1. Penatalaksanaan nyeri dengan pendekatan *pyramid-plus-ribbon*, dikutip dari kepustakaan[9] dengan modifikasi.

Penatalaksanaan Secara Psikologi dan Psikiatri

Nyeri karena kanker memberikan pengaruh secara fisik, kognitif dan emosional. Persepsi dan respon terhadap nyeri dipengaruhi oleh pikiran, afek (mood) dan perilaku, di samping faktor fisiologis. Intervensi yang dini untuk mengubah persepsi nyeri dapat memberikan hasil yang positif. Intervensi perilaku dan kognitif dapat menghasilkan kontrol terhadap rasa nyeri. Beberapa tenik intervensi perilaku dan kognitif, bersama-sama dengan intervensi farmakologi, memberikan pendekatan komprehensif terhadap penatalaksanaan nyeri pada kanker.[10]

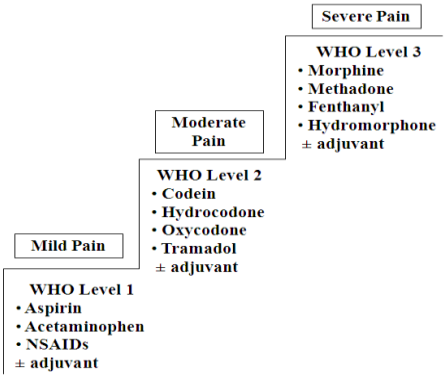
Tabel 1. Peran dari terapi primer untuk penatalaksanaan nyeri pada kanker dikutip dari kepustakaan[5] dengan modifikasi.

Terapi Primer	Indikasi Nyeri Utama
Radioterapi	• Metastase tulang yang nyeri • Kompresi medula spinalis • Metastasis otak • Penekanan oleh tumor atau infiltrasi dari struktur saraf perifer
Kemoterapi	• Sindroma nyeri neuropati atau nociceptif yang disebabkan oleh tumor yang cenderung responsif terhadap kemoterapi

Bedah	• Stabilisasi dari fraktur patologis • Dekompresi medula spinalis • Membebaskan obstruksi usus • Drainase dari asites yang simptomatis
Terapi Antibiotika	• Infeksi yang nyata (abses pelvis atau pionefrosis) • Infeksi pada ulkus yang disebabkan oleh tumor

Penatalaksanaan Medikamentosa

Banyak organisasi nasional dan internasional membuat pedoman untuk penatalaksanaann nyeri. Meskipun ada perbedaan , prinsip penatalaksanaan hampir sama. Ada 3 pedoman yang sering digunakan WHO (*World Health Organisation*), APS (*American Pain Society*) dan NCCN (*National Cancer Comprehensive Network*).[1]



Gambar 2. WHO Step Ladder untuk pengobatan nyeri kanker, 3 level "analgetik" oleh unit kanker WHO *(World Health Organisation)* dikutip dari kepustakaan[1,9] dengan modifikasi.

Pain Ladder "WHO"

Pedoman dari WHO untuk penggunaan analgetik untuk nyeri kanker, pertama kali dikemukakan pada awal 1980, terdiri dari pendekatan 3 tingkat. Pada tingkatan yang pertama penggunaan dari NSAID. Golongan ini terdiri dari *acetaminophen*, Inhibitor cyclooxigenase non specific (*ibuprofen, diclofenac*) dan inhibitor cyclooxygenase-2 (*celecoxib* dan *meloxicam*) NSAID merupakan obat tingkat pertama yang diberikan. Jika nyeri menetap atau bertambah buruk, opioid lemah dapat dipertimbangkan sebagai tambahan dari non opioid . akhirnya, untuk pengobatan dengan nyeri yang bertambah berat dapat diberikan tambahan opioid kuat untuk menggantikan opiod lemah.[1,5,11]

Dokter yang menggunakan pedoman dari WHO kadang kala mengalami kesulitan untuk menentukan pengobatan yang digunakan dan pada dosis berapa harus diberikan pada saat mengubah regimen pengobatan. Sering dijumpai pasien yang tidak respon dengan opioid lemah menunjukkan respon dengan opioid kuat. Jika kontrol nyeri menjadi tidak adekuat, dokter dapat menggunakan tingkatan yang lebih tinggi untuk mengatasi nyeri.[1]

Tabel 2. Obat-obatan analgetik dikutip dari kepustakaan[11] dengan modifikasi

WHO level I	• Acetaminophen (paracetamol) • Acetylsalycic acid • Ibuprofen • Ketoprofen • Diclofenac • Mefenamic acid • Naproxen
WHO level II	• Dihydrocodeine • Tramadol
WHO level III	• Morphine sulfate • Morphine • Oxycodone • Hydromorphone • Fentanyl • Buprenorphine • Methadone • Nicomorphine
Co-analgetik untuk nyeri neuropatik	• Amitryptiline • Clomipramine • Nortriptyline • Fluoxetine • Haloperidol • Chlorpromazine • Carbamazepine • Gabapentin • Pregabalin

Penatalaksanaan Bedah

Penatalaksanaan bedah dari metastasis tulang untuk mencegah fraktur patologis. Tujuan dari intervensi bedah adalah untuk mengurangi atau mencegah nyeri, meningkatkan fungsi motorik dan untuk meningkatkan *quality of life*. Pengobatan lebih efektif ketika dilakukan prosedur pencegahan untuk fraktur yang mengancam dibandingkan mengobati fraktur patologis. Resiko dari fraktur patologis tergantung dari beberapa faktor: lokasi, perluasan dari lesi, lesi osteolitik atau osteoblastik.[12]

Fraktur dari tulang *weight bearing* paling sering menyebabkan defisit neurologi. Bagian proksimal dari femur mempunyai kecenderungan yang tinggi untuk fraktur dan *peritrochanteric* merupakan tempat yang paling sering menyebabkan morbiditas. Femur merupakan 65% kasus fraktur patologis yang memerlukan intervensi bedah. Humerus dan korpus vertebra juga merupakan tempat yang memerlukan perhatian khusus karena potensi untuk terjadinya defisit neurologi karena fraktur patologis.[12]

Sistim *scoring* yang dikemukakan oleh Mirels yang mempunyai 12 skala *point* yang berdasarkan lokasi dari lesi, nyeri, perluasan dari destruksi kortikal dan gambaran radiografi. Resiko dari fraktur 15% untuk skor 8 dan 33% untuk skor 9. Mirels menyarankan untuk fiksasi profilaksis untuk skor 9.[12]

Variable	Score		
	1	2	3
Site	Upper limb	Lower limb	Peritrochanter
Pain	Mild	Moderate	Functional
Lesion	Blastic	Mixed	Lytic
Size*	<1/3	1/3-2/3	>2/3

Tabel 3. Sistim Skor Mirel's dikutip dari kepustakaan[12] dengan modifikasi.

Harrington (1988) membuat kriteria untuk stabilisasi secara bedah untuk spinal metastase dari klas I – V berdasarkan perluasan dari destruksi vertebra, ada tidaknya fraktur/instabilitas/*spinal canal compromise*/ nyeri/defisit neurologis dan perluasan dari defisit tersebut. Pasien dengan Harrington klas III-V adalah kandidat untuk penatalaksanaan bedah.[3]

Penatalaksaan Radioterapi

Tujuan radiasi lokal pada penatalaksanaan metastase tulang untuk menghilangkan nyeri, mencegah fraktur patologis dan kompresi vertebra, mempercepat penyembuhan pada fraktur patologis dan meringankan kompresi medula spinalis. Di atas semuanya radioterapi lokal yang diberikan untuk tujuan paliatif ditujukan untuk meningkatkan mobilitas, fungsi dan *quality of life*.[2,13] Radiasi juga dapat menginduksi remineraliasasi untuk menguatkan tulang yang tidak stabil.[13]

Tabel 4. Penggunaan radiasi eksternal dan radioisotop untuk terapi paliatif dari metastasis tulang dikutip dari kepustakaan[4] dengan modifikasi.

Single fraction • Treatment of pain • Treatment of non-weight-bearing bone (e.g., ribs, claviculae, sternum) • Treatment of terminally ill patient
Multiple fractions • Treatment of large lytic lesions in weight-bearing bones • Vertebral metastases causing spinal cord or nerve root compression • Post-operative therapy following surgical treatment of a pathological fracture
Hemibody irradiation • Multiple symptomatic bone lesions
Radioisotope therapy • Multiple symptomatic osteosclerotic or mixed lesions

Patogenesis nyeri karena metastasis tulang dan nyeri yang berkurang karena terapi radiasi belum sepenuhnya dimengerti. Pengecilan tumor memberikan efek berupa rasa nyeri yang berkurang yang sebelumnya dihubungkan dengan penekanan periosteal dan serabut saraf. Mekanisme lain yang terlibat berupa efek inhibisi dari sel yang mensekresi mediator kimia untuk rasa nyeri seperti prostalglandin.[12]

Pengobatan paliatif kurang dapat memberikan respon secara komplit pada kasus metastasis ke tulang *weight-bearing* dan tulang yang banyak terlibat dalam aktivitas sehari-hari. Radioterapi dapat menghilangkan nyeri pada 73% penderita dengan metastasis tulang belakang, 88% dengan lesi pada ekstremitas, 67% dengan lesi pada pelvis dan 75% metastasis pada bagian lain dari skeleton. Metastasis tulang dari kanker prostat dan payudara yang melibatkan tulang belakang dijumpai pada lebih dari 80% kasus karena predileksi tumor ini untuk melibatkan *red marrow*. Invasi metastasis ke korteks tulang jarang sekali terjadi tanpa keterlibatan *red marrow*. Untuk alasan ini , tulang belakang, pelvis dan tulang iga biasanya menunjukkan keterlibatan lebih dahulu dibandingkan tulang cranium, femur, humerus, scapula dan sternum. Mekanisme penyebaran kanker ke tulang merupakan proses yang kompleks.[14]

Bone Scan merupakan metode yang paling sensitif untuk mendeteksi metastasis tulang, tetapi MRI merupakan metode yang paling baik untuk menilai invasi sel tumor ke *bone marrow*, vertebrae, CNS, dan saraf perifer. Metastasis ke tulang jarang tidak terdeteksi ketika dilakukan pemeriksaan radiologi konvensional. Ketika konfirmasi radiologi dari keganasan meragukan, biopsi tulang harus dipertimbangkan.[13]

Metastasis ke tulang dapat diobati dengan dengan terapi lokal atau sistemik atau kombinasi keduanya. Karena radiasi lokal hanya mengobati gejala lokal, karena itu radiasi selalu diberikan bersama-sama dengan terapi sisemik seperti kemoterapi, terapi hormonal dan *bisphosphonate*. Radiofarmaka merupakan pilihan terapi sistemik yang lain untuk mengobati metastasis tulang yang difus. Karena radiasi ini tersimpan secara langsung dalam bagian tulang yang terlibat , radiofarmaka seperti strontium 89 dapat digunakan untuk mengobati metastasis tulang ketika gejala muncul pada daerah yang sudah pernah diradiasi.[14]

Fraktur patologis muncul pada 8 -30% pasien dengan metastasis tulang. Keterlibatan tulang panjang bagian proksimal lebih sering daripada bagian distal, akibatnya 50% dari fraktur patologis dapat terjadi di femur dan 15% terjadi di humerus. Kaput femoris dan kolumna femoris merupakan lokasi tersering untuk fraktur patologis karena kecenderungan metastasis untuk melibatkan tulang bagian proksimal dan karena beban yang diletakkan pada bagian tersebut. Lebih dari 80% fraktur patologis terjadi pada pasien dengan kanker payudara, ginjal, paru atau thyroid.[14]

Kira-kira 10-30% fraktur patologis terjadi pada tulang panjang di mana lesi metastasis yang terjadi memerlukan intevensi pembedahan. Secara klinis hasil pengobatan pembedahan dari pasien dengan fraktur patologis yang diakibatkan oleh metastasis tulang sebanding dengan fraktur traumatik. Indikasi dari intervensi pembedahan untuk fraktur patologis dan fraktur yang mengancam tergantung dari lama survival yang diprediksi lebih dari 6 minggu, kemampuan untuk mempertahankan stabilitas internal pada tempat fraktur dan tidak ada kondisi penyerta yang dapat menghambat mobilisasi awal (misalnya metastasis yang melibatkan tulang *weight-bearing* dan lesi litik lebih dari 2 atau 3 cm atau metastasis yang menghancurkan lebih dari 50% kortek). Saat ini masih belum jelas apakah lesi osteolitik lebih sering menyebabkan fraktur dibandingkan lesi osteoblastik karena lesi osteoblastik mempunyai komponen osteolitik yang memfasilitasi pembentukan dari tulang baru.[14]

Pengobatan terbaik untuk fraktur patologis adalah fiksasi dengan pembedahan, karena akan memberikan kontrol nyeri dan mobilisasi yang lebih cepat. Radioterapi post operasi berguna untuk mengurangi nyeri lokal dan kontrol lokal dengan merangsang re-kalsifikiasi. Akan tetapi radiasi akan mempengaruhi tulang yang sehat dengan menghambat aktivitas osteoblastik. Keberadaan dari tumor akan memberikan ancaman yang lebih besar terhadap integritas struktural tulang daripada efek samping radiasi terhadap penyembuhan tulang.[13]

Studi dari Sande *et al*. [2009] menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna dalam hal penurunan rasa nyeri antara dosis radiasi 1 x 8 Gy dengan 10 x 3 Gy untuk pasien dengan nyeri karena metastase tulang. Dalam studi ini, pasien di *follow-up* sampai meninggal, dan pada studi ini menunjukkan tidak ada perbedaan keuntungan untuk radiasi 1 x 8 Gy dibandingkan dengan 10 x 3 Gy untuk mengurangi rasa nyeri. Namun studi ini menunjukkan fraksi tunggal mempunyai kecenderungan untuk re-radiasi 2,5 kali lebih besar. Fraksi tunggal lebih nyaman untuk pasien dan lebih *cost-effective* untuk departemen radioterapi.[15]

Studi meta analisis dari Wu [2003] melaporkan tidak ada perbedaan yang bermakna untuk penurunan nyeri dengan radiasi fraksi tunggal atau fraksi multiple untuk kasus metastase tulang.[16]

Studi dari Danjoux *et al*. [2010] umur tidak mempengaruhi respon terhadap radiasi paliatif untuk metastase tulang. Pasien berusia tua harus mendapat radiasi untuk nyeri yang diakibatkan oleh metastasis tulang, karena akan memperoleh efek yang sama.[17]

Radioterapi *Hemibody (Wide Field Radiation Therapy)*

Radiasi *hemibodi* dengan dosis 6 – 10 Gy diberikan dalam fraksi tunggal ke tubuh bagian atas, tengah atau bawah. Radiasi ini digunakan untuk mengobati metastasis tulang yang difus. Respon diperoleh pada 70% dari pasien dan 20% dari pasien memperoleh respon komplit. Di antara pasien dengan kanker prostat, angka respon mencapai 80% dan 30% pasien memperoleh respon komplit. Waktu rata-rata untuk hilangnya nyeri adalah 15 minggu. Respon rata-rata untuk semua tipe tumor adalah 80%. Kira-kira setengah pasien yang mendapat radiasi hemibodi mengalami rasa nyeri berkurang dalam waktu 48 jam.[14]

Karena potensi efek toksik dari struktur visceral dan kesulitan untuk *setup* pasien, radiasi hemibody tidak digunakan lagi secara rutin pada kasus metastasis tulang. Radiasi hemibody mempunyai efek permanen pada *bone marrow*, yang menjadi permasalahan bila akan diberikan kemoterapi. Karena alasan ini, radiofarmaka, yang tidak memberikan efek toksik sistemik, menjadi lebih popular dari radiasi hemibody untuk mengobati metastasis tulang multiple.[14]

Radiofarmaka

Stronsium-89 dan Samarium-153 merupakan 2 isotop yang sering digunakan untuk pengobatan nyeri pada metastasis tulang. Tidak ada perbedaan derajat penurunan nyeri dan durasi waktu hilangnya nyeri antara radiasi eksterna dengan terapi radioisotop, sementara onset dari penurunan rasa nyeri lebih lambat pada pemberian radioisotop: 2-4 minggu untuk stronsium-89 dan 2 hari – 2 minggu untuk samarium-153. Terapi radioisotop dapat ditoleransi dengan baik. Toksisitas hematologi yang transien harus dipertimbangkan pada waktu mengobati kasus yang memerlukan kemoterapi. Karena Stronsium-89 dan Samarium-153 memancarkan partikel beta dan dapat ditoleransi dengan baik, terapi ini dapat diberikan untuk kasus rawat jalan.[4]

Bisphosphonate

Bisphosphonate merupakan molekul yang tersimpan pada tempat terjadinya *bone remodeling* di mana molekul ini akan menempel pada permukaan tulang dan kemudian di-*ingested* oleh osteoklas sewaktu proses osteolisis, mengakibatkan inhibisi dari *osteoclast-mediated osteolysis* dan induksi apoptosis dari osteoklas.[18,19]

Bisphosphonate dapat mengurangi rasa nyeri pada CIBP (*Cancer-induced bone pain)* tetapi belum ada bukti yang cukup untuk merekomendasikan bisphosphonate sebagai terapi lini pertama dengan efek segera. Tetapi pemberian bisphosphonate untuk mengurangi nyeri dapat diterima ketika analgetik dan radiasi tidak adekuat untuk mengatasi rasa nyeri.[20]

Zolendronic Acid, bisphosphonate yang mengandung imidazole telah menunjukkan efek sinergistik dengan kemoterapi, yang mendukung

penggunaan bisphosphonate sebagai radiosensitizer dan radioterapi. Kemampuan Zolendronic Acid untuk menghentikan siklus sel pada fase G2-M menunjukkan potensi obat ini sebagai radiosensitizer.[21]

Kesimpulan

Penanganan nyeri pada pasien kanker sangat penting karena dapat meningkatkan kualitas hidup pasien (*Quality of Life*). Penanganan kanker memerlukan penanganan multi disiplin yang meliputi psikologi, onkologi medik, onkologi radiasi, bedah, anastesi, dan rehabilitasi medik.

Nyeri pada pasien kanker pada umumnya disebabkan oleh metastasis pada tulang. Nyeri yang diakibatkan oleh metastasis tulang dapat ditangani dengan pemberian radiasi. Radiasi dapat diberikan dengan fraksi tunggal atau multi fraksi. Fraksi tunggal atau multi fraksi akan memberikan efek penurunan nyeri yang sama. Untuk metastasis tulang difus dapat dipertimbangkan pemberian radiofarmaka Samarium-153.

Daftar Pustaka

1. Deng G, Gulati A, Cassileth BR. Pain Management. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, Schmidt-Ullrich RK, editors. Principles and Practice of Radiation Oncology 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.2005-2010
2. Andrade RS, Proctor JW, Slack R Marlowe U, et al. A simple and effective daily pain management method for patients receiving radiation therapy for painful bone metastase. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; article in press.
3. Ratanatharathorn V, Penagaricano JA. Management of Bone Metastases. In: Lu JJ, Brady LW, editors. Radiation Oncology An Evidence-Based Approach. Berlin: Springer Verlag; 2008.p.599-610
4. Saarto T, Janes R, Tenhunen M, Kouri M. Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases. Eur J Pain 2002; 6: 323–330
5. Cherny NI, Portenoy R. The Management of cancer pain. CA Cancer J Clin 1994;44: 262-303
6. Fairchild A, Chow E. Palliative Radiation Therapy. In: Walsh D, editor. Palliative Medicine. Philadelphia: Saunders; 2009.p. 1337-1345
7. Nebbia JF, Ortholan C, Gerard JP. Radiotherapy in cancer pain management. Eur J Cancer 2005; 3: 87-96
8. Agarawal JP, Swangsilpa T, Linden YVD, Rades D, Hoskin PJ. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. Clin Oncol 2006; 18: 747-760
9. Hardy JR, Nauck F. Opioids for Cancer Pain. In: Walsh D, editor. Palliative Medicine. Philadelphia: Saunders; 2009.p. 1404-1411
10. Covington H. Psychological and Psychiatric Approaches. In: Walsh D, editor. Palliative Medicine. Philadelphia: Saunders; 2009.p.1384-1388.
11. Jost L, Roila F. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2010; 21: 257-260
12. Hartsell WF, Yajnik S. Palliation of Bone Metastases. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, Schidt-Ullrich RK, editors. Principles and Practice of Radiation Oncology 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.1986-1999
13. Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 217-221
14. Janjan NA, Delclos ME, Crane CH. Palliative Care. In: Cox JD, Ang KK, editors . Radiation Oncology Rationale, Technique, Results. 9th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010.p.1007-1035
15. Sande TA, Ruenes R, Lund JA, Bruland OS, Hornslien K, Bremnes R *et al*. Long-term follow up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: Results from a randomized multicentre trial. Radiother Oncol 2009; 91: 261-266
16. Wu JSY, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fraction radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 594 - 605
17. Campos S, Presutti R, Zhang L, Salvo N, Hird A. Elderly patients with painful bone metastases should be offered palliative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76: 1500 - 1506
18. Saad F, Hussain A. Biphosphonates in The Management of Metastatic Bone Disease. In: Kardamakis D, Vassiliou V, Chow E, editors. Bone Metastases, a Translational and Clinical Approach. Berlin: Springer; 2009.p.195-232
19. Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: a review. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 56: 365-378
20. Colvin L, Fallon M. Challenges in cancer pain management-bone pain. Eur J Cancer 2008; 44: 1083-1090
21. Ural AU, Avcu F. Theraupeutic role of bisphosphonate and radiation combination in the management of myeloma bone disease. Clin Cancer Res 2007; 13: 3432

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Laporan Kasus

Efek Lanjut Kulit dan Jaringan Lunak Pasca 14 Tahun Radiasi

Yoke Surpri Marlina[1], Nana Supriana[1]

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima 13 Agustus 2010
Disetujui 22 September 2010

Alamat Korespondensi:
Dr.Yoke Surpri Marlina
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr.Cipto Mangunkusumo, Fak
Kedokteran Universitas Indonesia
Email: yokemarlina@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Terapi Radiasi merupakan salah satu metode yang di gunakan dalam pengobatan kanker, tapi terapi radiasi ini juga menimbulkan efek samping yang sering dijumpai terutama reaksi pada kulit, efek akut yang terjadi beberapa minggu atau bulan dan efek lambat radiasi yang terjadi beberapa bulan atau tahun setelah radiasi. Berikut kami melaporkan seorang wanita 57 tahun, yang awalnya terdapat luka ulkus pada region bokong (sakroileum) ukuran 2cmx3cmx2cm kemerahan (eritema) sejak 3 minggu SMRS (sebelum masuk rumah sakit). Pasien merasa panas seperti terbakar pada region luka tersebut, tidak ada nyeri, tidak ada gatal, tidak demam, dan tidak didapatkan pembesaran KGB. Tahun 1996 pasien pernah menderita kanker leher rahim stadium IIa dioperasi histerektomi radikal di Rumah Sakit di Menado dan mendapatkan radiasi eksterna 10 kali serta kemoterapi 1 kali, karena permasalahan teknis dengan pesawat radiasi maka pasien dikirim ke RSCM dan mendapat radiasi eksterna di RSCM sebanyak 25 kali dan radiasi interna (brakhiterapi) sebanyak 2 kali.
Kata kunci: Kanker serviks, efek akut radiasi, efek lanjut radiasi, ulkus.

Radiation therapy is one of approach to cancer treatment, but this radiation therapy also have side effect that can occur on skin, this skin reaction can occur as acute effect a few weeks to months and late effect on few months or years after radiation. We reported a 57 years old woman, which had an 2cmx3cmx2cm ulkus on sakroileum region, with eritema, it happens since 3 weeks before she get a doctor. Patient feel burning sensation at that region, which painless, no itch, no fever, and neither no lymph node enlargement. In 1996, patient diagnosed as cervix cancer, stadium IIa, and had radical hysterectomy at Hospital in Menado and underwent eksternal beam radiation in 10 fraction and one times chemotherapy. Because technical problem on the radiation machine, the patient reffered to RSCM and continued the external beam radiation at RSCM as much as 25 fractions and two fractions of brachytherapy.
***Key words**: cervical cancer, radiation acute effect, radiation late effect, ulcus.*

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Efek samping kulit akibat radiasi merupakan efek samping yang sering dijumpai pada pengobatan pasien kanker. Pada beberapa kasus, beberapa material diantaranya Cs^{137}, Cs^{134}, Co^{60}, dan Sr^{90} tersisa di bawah permukaan kulit sehingga menyebabkan paparan radiasi pada kulit. Sebagai konsekuensinya maka dapat terjadi efek akut radiasi dan efek lambat radiasi. [1]

Radiasi dari sinar pengion memberikan efek yang dapat menyebabkan kerusakan pada semua sel yang hidup, baik sel normal maupun sel maligna. Sel-sel normal yang secara berkala mengalami pergantian cepat seperti kulit, sumsum tulang dan mukosa gastrointestinal akan mendapat efek samping yang cepat dibanding pada bagian lainnya.[2]

Lapisan basal merupakan bagian kulit yang sensitif terhadap radiasi, sehingga jika terjadi kerusakan karena radiasi tidak dengan segera diperbaiki. Pada beberapa pasien, reaksi kulit yang sering terjadi adalah eritema, deskuamasi kering, deskuamasi basah, ulserasi dan nekrosis walaupun sangat jarang ditemukan, hal ini berhubungan dengan tehnik dan dosis yang didapat oleh pasien.[2]

Secara subyektif pasien akan mengeluhkan kulit terasa kaku, rasa tidak nyaman, dan rasa terbakar pada kulit disekitar bekas area radiasi.

Laporan Kasus

Pasien seorang wanita berusia 57 tahun, dikirim ke Departemen Radioterapi RSCM pada bulan Juni 2010 dengan diagnosis ulkus di pelvik belakang sejak 3 minggu sebelum masuk rumah sakit (SMRS).

Tahun 1996 pasien pernah menderita sakit kanker serviks uteri stadium IIa, telah menjalani operasi histerektomi radikal dan radiasi eksterna 10 kali di rumah sakit di Menado, karena kendala teknis dengan pesawat kemudian pasien dikirim ke Departemen Radioretapi RSCM. Pasien menjalani radiasi eksterna sebanyak 25 kali dan brakhiterapi 2 kali. Menurut pasien selama menjalani radiasi di DRT RSCM, pasien tidak pernah putus terapi dan tidak pernah mendapat transfusi, efek samping pada kulit berupa kemerahan, tidak pernah lecet, BAB terkadang agak berlendir dengan frekuensi 2-3 kali sehari, tidak ada keluhan BAK.

Awalnya, bulan Mei 2010 (di Menado) kurang lebih 3 hari pasien merasakan bokong atas terasa kaku dan panas seperti terbakar, tidak ada nyeri, tidak gatal, tidak demam. Menurut anak pasien, tampak kemerahan pada area tersebut. Pasien berobat ke dokter umum diberi salep luka Bioplasenton dan antibiotik oral. Setelah 3 hari penggunaan salep luka pasien merasa kulit tetap kaku, rasa panas seperti terbakar bertambah, tidak ada nyeri, tidak ada demam, tidak gatal, kemerahan area tersebut makin melebar, dan sedikit pengelupasan kulit.

Kemudian pasien berobat ke dokter Spesialis Kandungan yang merawat pasien saat pasien menderita kanker serviks untuk menanyakan kemungkinan kanker muncul lagi. Kemudian atas anjuran dokter tersebut pasien melakukan pemeriksaan foto thorax tgl 26/05/2010 dengan hasil foto thorak normal, tidak tampak metastasis proses. Foto pelvis AP-Lat 27/05/2010 dengan hasil suspek *sacroileitis dextra* DD/metastasis proses, bayangan *osteolytic* pada tulang daerah simfisis pubis bilateral, curiga metastasis proses. Kemudian pasien dirujuk dengan diagnosis ulkus di pelvik belakang ke Departemen Radioterapi untuk menjalani radiasi kembali. Selama ini pasien aktif beraktifitas, tidak ada keluhan nyeri atau sakit pada tulang-tulang, saat beraktifitas maupun saat istirahat.

Tidak ada riwayat DM, hipertensi, alergi, maupun kelainan perdarahan dan tidak ada riwayat keganasan dalam keluarga. Pada pemeriksaan fisik didapatkan ulkus yang terlihat jelas. (gambar 1)

Tanggal 10 Juni 2010

Inspeksi, tampak ulkus area lipatan bokong ukuran 2cmx3cmx2cm, tampak sedikit jaringan nekrotik, darah(-), pus (-), serous (-). Kulit sekitar luka tampak biru keungguan, kering dan mengkilap. Palpasi, pada perabaan kaku dan keras seperti papan, nyeri tekan tidak ada, skala nyeri 0 dari 10. Suhu sama dengan suhu kulit sehat sekitarnya. Tidak ditemukan pembesaran KGB. Nyeri tekan (-), nyeri ketok (-), nyeri sumbu (-)

Bone Scan 23 Juni 2010

Kesan, peningkatan aktifitas di kondrokondral kosta 7 anterior kiri → kalsifikasi *kostokondral junction*.



Gambar 1. Tampak ulkus pada area lipatan gluteal

Pasien menjalani perawatan luka di Departemen Radioterapi setiap 3 hari sekali dan pada perawatan ke 7 atas permintaan pasien ingin kembali ke Menado dan melanjutkannya terapi di sana.

Tanggal 1 Juli 2010 (perawatan ke 7)

Inspeksi, tampak ulkus area lipatan bokong (sakroileum) ukuran 2cmx2cmx1,5cm, tampak sedikit jaringan nekrotik, darah (+), pus (-), serous (+). Kulit sekitar luka tampak merahan kecoklatan, pengelupasan halus (+). Palpasi, pada perabaan area lubang luka diameter 3cm masih keras dan kaku sebagian lemas dan lunak, nyeri tekan (+), skala nyeri 10 dari 10, suhu hangat dibanding suhu kulit sehat sekitarnya. Tidak ditemukan pembesaran KGB. Pubis teraba lebih keras di jaringan sekitar.

Pasien didiagnosis dengan Ulkus Region Sakroileum pasca radiasi 14 tahun. Dilakukan tatalaksana *debridement* dengan NaCl 0,9%, antibiotik spektrum luas dan antiinflamasi.



Gambar 2. Ulkus pasca perawatan

Diskusi

Pada pasien ini telah dilakukan pemeriksaan bone scan, pemeriksaan laboratorium, perawatan luka, dan belum ada indikasi radiasi saat ini. Tujuan dari penatalaksaan pada reaksi kulit akibat radiasi adalah pemeliharaan struktur kulit, kebersihan, kenyamanan

dan menghilangkan sakit, mencegah terjadinya luka dan infeksi.[6] Pencegahan dan penatalaksanaan dari reaksi kulit akibat radiasi pada beberapa pembahasan menyatakan dapat menggunakan krim topikal atau salep untuk perawatan luka setelah dilakukan *debridement* pada luka.[7,13]

Kombinasi antiinflamasi, antibiotik, tokoferol (vitamin E) dan anti agregasi platelet (pentoksifiln, heparin) dapat di gunakan dalam terapi fibrosis.[5,7,14] Terapi hiperbarik memberikan hasil berupa re-epitelisasi pada area yang terjadi nyeri, edema, dan eritema, sayangnya tidak memberikan efek terapi pada fibrosis ataupun telangiektasis.[4,12]

Hasil pengamatan dan perawatan luka pada pasien tersebut menunjukkan mungkin saja luka tersebut merupakan reaksi lambat radiasi pada kulit. Sayangnya pada pasien ini tidak didapatkan data yang lengkap tentang teknik radiasi yang diberikan, dosis total, dosis perfraksi, jumlah fraksi yang didapat pasien, energi dan pesawat yang digunakan, dan follow up yang dilakukan tiap 5 kali sinar. Penulis telah mencari data lama pasien di pusat rekam medis RSCM tapi tidak ditemukan, yang menurut petugas rekam medis data yang telah lebih dari 10 tahun telah dimusnahkan. Sayangnya data tersebut sangat berguna untuk pengkajian kasus ini. Penulis hanya dapat berasumsi reaksi lambat ini mungkin saja terjadi akibat dosis total radiasi eksterna yang cukup tinggi pada pasien yang mendapatkan 10 kali radiasi eksterna di Menado dan 25 kali radiasi eksterna di DRT RSCM, jadi total dosis yang diasumsikan oleh penulis adalah 10 + 25 = 35 kali dan bila diasumsikan perfraksi pasien mendapatkan 2 Gy maka total dosis radiasi eksterna yang didapat pasien adalah 70 Gy. Dosis yang sangat tinggi untuk kanker serviks. Seharusnya hal tersebut sudah diperhitungkan secara BED_{10} untuk efek akut dan BED_3 untuk efek lambat pada kanker serviks.

Pada pasien ini telah terjadi fibrosis, telangiektasis, nekrosis dan atrofi kulit. Penatalaksanaan hanya dilakukan perawatan luka berupa *debridement* ,pemberian antibiotik lokal dan antiinflamasi. Pada pasien ini telah dilakukan bone scan dan pemeriksaan laboratorium yang semuanya dalam batas normal, dilakukan fotografi sebagai dokumentasi untuk menilai perkembangan dari terapi yang telah diberikan. Seharusnya pada pasien ini dapat dilakukan biopsi jaringan untuk memastikan diagnosis kemungkinan adanya efek lambat pada pasien tersebut pasca radiasi empat belas tahun yang lalu. Penulis menemukan satu literatur yang pernah melaporkan kasus yang hampir sama yang terjadi pada pasien setelah 2 tahun pasca radiasi.[11]

Pada pasien ini juga tidak dilakukan pemeriksaan pencitraan MRI/USG untuk melihat dalamnya lesi dan keterlibatan jaringan lunak sekitarnya.

Selain dilakukan *debridement* luka dan profilaksis infeksi dengan antibiotik serta pemberian antiinflamasi sebaiknya sejak pertama pasien datang, pasien dikonsulkan ke dokter spesialis kulit juga dilakukan pemeriksaan biopsi jaringan ke laboratorium Patologi Anatomi guna memastikan apakah ulkus yang terjadi pada pasien tersebut memiliki keterkaitan dengan radiasi eksterna yang pernah didapat pasien 14 tahun yang lalu.

Follow up hasil akhir dari terapi yang diberikan pada pasien ini terputus saat pasien memutuskan untuk kembali menjalani perawatan luka di Menado. Kesimpulan sementara yang dapat dilihat dari hasil kontrol perawatan luka sebanyak 7x yang dilakukan tiap 3 hari sekali adalah respon klinis awal cukup baik.

Paparan radiasi menyebabkan terjadinya proses inflamasi pada jaringan sekitar. Penyembuhan luka menjadi terhambat disebabkan oleh jaringan granulasi, fibrogenesis, dan angiogenesis. Efek akut merupakan konsekuensi dari berkurangnya dan rusaknya sel fungsional, perubahan sel endotelial, inflamasi, dan apoptosis sel epidermal dan nekrosis. Radiasi menyebabkan kerusakan sel endotelial mengaktifkan komponen dari sistem koagulan yang pada gilirannya menyebabkan inflamasi dan sitokin kelebihan produksi. Trombin, mengatur proliferasi sel, merangsang sintesa dari TGF-β, meningkatnya permiabilitas vaskuler, dan perbaikan jaringan. Kemudian, fibrosis, disfungsi sel endotelial dan peningkatkan sitokin mungkin menunda reepitelisasi. Dosis awal dari radiasi, menentukan persentase dari sel basal yang rusak. Selebihnya sel akan mengalami kornifikasi dan lepas lebih cepat, dengan demikian terjadi gangguan keseimbangan antara sel normal yang diproduksi oleh lapisan sel basal dari kulit dan sel yang rusak pada permukaan kulit. Dengan demikian akan memicu pembentukan sel baru di luar siklus yang seharusnya, selanjut sel basal rusak dan ini terjadi selama radiasi. Selain itu, proses inflamasi menyebabkan dikeluarkannya histamin dan serotonin demikian pula dengan reaksi vaskuler pada kerusakan ektrakapiler dan dilatasi kapiler. Eritema sebagai hasil dilatasi kapiler pada dermis yang diikuti oleh edema karena akibat meningkatnya vaskularisasi dan obstruksi.[5,7,8]

Hiperpigmentasi disebabkan oleh melanin yang bermigrasi ke lapisan yang lebih superfisial dari epidermis. Kerusakan folikel rambut menyebabkan pertumbuhan rambut terganggu juga. Rambut rontok terjadi pada dosis lebih dari 50 Gy dan akan kembali normal 2 bulan setelah radiasi selesai. Keringat dan kelenjar sebacea rusak permanen setelah kira-kira 30 Gy (15 kali radiasi, 2 Gy/fraksi). Hal ini dapat menyebabkan berkurangnya lumbrikasi sehingga kulit menjadi kering dan gatal.[5,7]

Reaksi kulit awal terjadi pada 1 sampai 4 minggu terapi radiasi dan mungkin masih berlangsung 2 sampai 4 minggu setelah terapi radiasi. Diidentifikasi dalam beberapa tingkatan dari eritema dan deskuamasi kering, deskuamasi basah dan pada beberapa kasus di dapatkan ulserasi. Selama 2 minggu pertama terapi,

dengan dosis perfraksi 1.8 sampai 2.0 Gy tiap harinya, pasien umumnya belum merasakan efek radiasi. Meskipun proses eritema telah terjadi pada 24 jam dari awal terapi dan terlihat nyata setelah 2 sampai 3 minggu terapi. Kulit tampak merah, hangat, dan mungkin terdapat ruam. Pasien mungkin menggambarkan kulit mereka lebih sensitif dan tegang.[3,4,5,6]

Hiperpigmentasi terjadi setelah 2 sampai 4 minggu terapi radiasi. Dengan dosis kumulatif 20 Gy pasien mungkin mengalami kulit kering, gatal, atau pengelupasan dari kulit atau deskuamasi kering.[6] Hal ini dikarenakan menurunnya kemampuan dari lapisan basal untuk menggantikan lapisan permukaan, pergantian dari epidermis yang lepas, dan penurunan fungsi dari keringat dan kelenjar sebaceous. Pada dosis dari 30 sampai 40 Gy, ekstrakapiler sel rusak terjadi peningkatan aliran darah, hiperemia, dan edema. Kemudian diikuti dengan deskuamasi basah, dapat terjadi pada dosis 45 sampai 60 Gy. Area lapangan radiasi lembab, rapuh, dan merah dengan pengeluarkan serosa.[3,4,5,6]

Reaksi kulit lanjut sebagai akibat dari kulit sulit kembali ke status sebelumnya. Kerusakkan lapisan dermal menyebabkan fibrosis yaitu kulit menjadi kaku, dan lebih kasar. Pelebaran pembuluh darah menyebabkan telangiektasis. Lapisan epitelial yang tipis lebih mudah terjadi cedera kulit. Kerusakkan melanosit menyebabkan hipopigmentasi dan meningkatnya kepekaan terhadap sinar matahari. Nekrosis sering terjadi pada pasien yang mendapat dosis terapi yang besar dan waktu yang lebih pendek. Reaksi kulit lanjut berhubungan dengan besarnya dosis total dan waktu terapi yang panjang.[3,5,7]

Radiasi menyebabkan fibrosis yang dapat dilihat dengan ekspresi dari TGF-β Faktor pertumbuhan ini dapat merangsang proliferasi fibroblas menjadi fibrosit yang menghasilkan kolagen.

Tabel 1. Fase reaksi kulit, dikutip dari kepustakaan[11] dengan modifikasi

Prodormal	Laten	Gejala klinis	Gejala kronik/lanjut
▪ **Eritema** ▪ **Edema**	▪ Durasi paparan dengan dosis rendah ▪ Gejala prodormal dapat menetap atau memburuk	Awal : ▪ Eritema, edema pada kulit dan jaringan subkutan Lanjut : ▪ Deskuamasi kering ▪ Deskuamasi basah, ulkus/nekrosis ▪ Epilasi	▪ Epilasi ▪ Perubahan pigmen ▪ Onycholysis ▪ Fibrosis ▪ Telangiektasis ▪ Atrofi kulit ▪ kanker

Tabel 2. Klasifikasi kelainan kulit oleh The Radiation Oncology Group (RTOG), dari kepustakaan[6] dengan modifikasi

Jaringan organ	*Grade*				
	0	**1**	**2**	**3**	**4**
Kulit	-	▪ Atrofi ringan ▪ Perubahan Pigmentasi ▪ Rambut rontok ringan	▪ Atrofi sedang ▪ Telangiektasis moderat ▪ Rambut rontok total	▪ Atrofi berat ▪ Telangiektasis *gross*	Ulkus

Transformasi dari faktor pertumbuhan TGF-β juga memainkan satu peran utama dalam proses penyembuhan luka dan pada reaksi lambat karena radiasi memiliki persamaan pada proses penyembuhan luka kronis. [4,5,9,10]

Eritema dan fibrosis sulit dibedakan dengan inflamasi rekuren pada kanker payudara, keganasan lainnya yang melibatkan kelenjar kulit, inflamasi lokal pada infeksi, dan selulitis.

Beberapa penyakit kulit lainnya seperti sklerosis sistemik, *lupus erythematosus*, *lichen sclerosus et atrophicus* dan dermatitis statis.[5.13]

Beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan[12]: Fotografi, mendokumentasikan perubahan kulit dari waktu ke waktu. Laboratorium, peningkatan dari TGF-β indikasi terjadinya fibrosis. USG dan atau MRI, untuk mengevaluasi dalamnya lesi. Mikroskop kapiler, memperlihatkan kerusakan pembuluh darah di bawah lapisan *papilare*. Histologi/biopsi, akut, radiasi menyebabkan berkurangnya epitelial sel basal dan meningkatnya proses mitosis maka akan terlihat gambaran edema, peradangan, dan pelebaran pembuluh darah. Lebih lanjut, kerusakan mikrovaskular menyebabkan telangiektasis, atrofi epidermal, fibrosis, hilangnya pilosebasea, atrofi kelenjar keringat, kerusakan arteri dan vena.

Tabel 3. Prognosis pada *cutaneus radiation syndrome* (CRS), dikutip pada kepustakaan[11] dengan modifikasi

Grade	Prognosis
1 (ringan)	Kemungkinan sembuh
2 (sedang)	Kemungkinan sembuh tanpa kelainan signifikan
3 (berat)	Kemungkinan sembuh dengan kelainan
4 (kritis)	Kelainan berat, mungkin diperlukan rekonstruksi

Kesimpulan

Pada pasien ini telah terjadi fibrosis, telangiektasis, nekrosis dan atrofi kulit. Sehingga luka yang timbul akibat tekanan (misalnya duduk lama) pada area lipatan bokong dimana pada kulit dan sel yang rusak pada permukaan kulit menyebabkan proses pemyembuhan luka menjadi terhambat. Hal ini mungkin yang terjadi pada pasien tersebut. Maka diperlukan kecermatan seorang klinisi dalam menganamnesis pasien, penentuan dosis, fraksinasi, ukuran lapangan radiasi, teknik terapi, energi yang akan digunakan, dan penggunaan bolus. Serta harus juga diperhatikan status kesehatan pasien seperti diabetes, status imunologi dan sebagainya. Untuk menentukan diagnosis suatu efek lambat radiasi hendaknya dilakukan pemeriksaan penunjang seperti biopsi, MRI/USG, pemeriksaan laboraturium, dan fotografi.

Daftar Pustaka

1. Steinert M, Weiss M, Gottlober P, Belyi D, Gergel O, Bebeshko V, et al. Delayed effect of accidental cutaneous radiation exposure: fifteen years of follow-up after the Chernobyl accident 2003. Available from: URL: http://www.medizin.uni-ulm.de Accessed July 10, 2010
2. The Newcastle Upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust. Skin care guidelines for radiotherapy patiens. 2008. p.1-7
3. Wisaatmadja SM. Anatomi Kulit. In: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S, editors : Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, edisi 4. Jakarta:FKUI;2005.p.3-6
4. Cox JD, Ang KK. Radiation Oncology,Rationale-Technique-Result 9th Edition. London: Mosby Elsevier;2010. p.141-142
5. Halperin EC, Perez CA, Brady LW, Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology 5th Edition. Philadelphia: Lippincot William & Wilkins; 2008.p. 330-332
6. Washington CM. Leaver D. Principles and Practice of Radiation Therapy 3th Edition. London: Mosby Elsevier; 2010. p.913
7. McQuestion M. Evidence Based Skin Care Management In Radiation Therapy. London: Elsevier; 2006.p.163-172
8. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury – A complex 'wound'. Radiother Oncol 2002;63:129-145.
9. Martin M, Lefaix J, Delanian S. TGF β1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(2):277-290
10. Okunieff P, Rubin P, Williams JP. TGF-1 involvement in the development of radiation-induced soft tissue fibrosis. Radiat Res In press.2010
11. Cutaneous Radiation Syndrome. Available from: URL: http://cutaneoussyndrome. htm. Accessed July 10, 2010
12. Care of Radiation Skin Reaction. Available from: URL: http://www.bccancer. bc.ca. Accessed July 10, 2010
13. Sharon R, Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. Available from:URL:http://j.jaad.html Accessed July 30, 2010