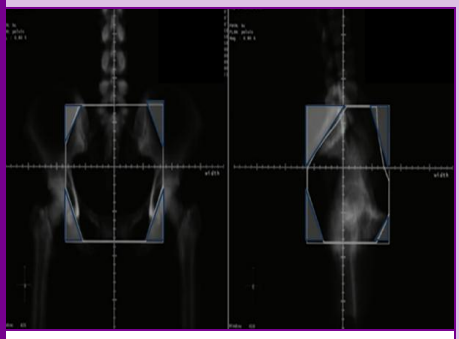
Volume 2 Issue 1 March 2011 ISSN 2086-9223

Radioterapi & Onkologi Indonesia





PENELITIAN

Kemoradiasi Neoajuvan pada Kanker Payudara Lokal Lanjut di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Siti Khotimah, Soehartati A. Gondhowiardjo, Evert D.C. Poetiray, Zubairi Djoerban

TINJAUAN PUSTAKA

Peran Radioprotektor pada Cidera Jaringan Normal Akibat Radiasi
Rafiq Sulistyo Nugroho, Irwan Ramli

Penggunaan Bifosfonat pada Kanker Metastasis Tulang
Hendrik

Radioterapi Kanker Endometrium pada Pasien yang Menolak Operasi atau Secara Klinis Tidak Bisa Dioperasi
Henry Kodrat, Nana Supriana, Gatot Purwoto, Laila Nuranna

LAPORAN KASUS

Radioterapi pada Kehamilan: Laporan pada Kasus Kanker Laring
Dian Bajora Nasution, R. Susworo

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Radioter Onkol Indones	Vol. 2	Issue 1	Page 1-43	Jakarta, March 2011	ISSN 2086-9223

Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Tujuan dan Ruang Lingkup

Majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia, *Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society* (ISSN 2086-9223) diterbitkan 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 ilmu radiografi-radioterapi (*radiation therapy technology*/RTT).

Pemimpin Umum

Soehartati A. Gondhowiardjo

Ketua Penyunting

Sri Mutya Sekarutami

Dewan Penyunting

Fielda Djuwita
Rafiq Sulistyo Nugroho
Ratnawati Soediro

Harman Juniardi
Arundito Widikusumo

Gregorius Ben Prajogi
Elia Aditya Bani Kuncoro
Riana Rikanti Hakim

Mitra Bestari (*peer-reviewer*)

Soehartati A. Gondhowiardjo
K.R.M.T. Salugu Maesadji T.

M. Djakaria
Setiawan Soetopo

R. Susworo
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, margin narrow, 1 kolom, maksimal 10 halaman untuk artikel pendek dan maksimal 15 halaman untuk artikel panjang. Ukuran kertas A4 (210 x 297 mm) sesuai rekomendasi UNESCO. Judul artikel harus singkat menggambarkan isi artikel, jumlah kata hendaknya tidak lebih dari 15 kata.

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

Tinjauan Pustaka, berisi artikel yang membahas suatu bidang atau masalah yang baru atau yang penting 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/ilustrasi kasus, diskusi, kesimpulan/rangkuman, dan daftar pustaka.

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

Abstrak wajib disertakan dalam setiap artikel, ditulis dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, maksimal 200 kata. Kata kunci berjumlah minimal 3 kata. Abstrak

pada artikel penelitan harus berisi tujuan penelitian/latar belakang, metode penelitian, hasil utama, dan kesimpulan utama. Rujukan ditulis dengan gaya Vancouver, diberi nomor urut sesuai dengan urutan rujukan dalam teks artikel. Tabel dan gambar harus singkat dan jelas. Gambar boleh berwarna maupun hitam-putih. Judul tabel ditulis diatas tabel, catatan ditulis dibawah tabel. Judul gambar ditulis dibawah gambar.

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

Contoh penulisan rujukan:
1. Artikel jurnal.
Jurnal dengan volume tanpa nomor/issue, pengarang 6 orang atau kurang:
Swaak-Kragten AT, de Wilt JHW, Schmitz PIM, Bontenbal M, Levendag PC. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma–treatment outcome in 75 patients. Radiother Oncol 2009;92:100-104

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

Jurnal suplemen dengan pengarang lebih dari 6 orang:
Aulitzky WE, Despres D, Rudolf G, Aman C, Peschel C, Huber C, et al. Recombinant interferon beta in chronic myelogenous leukemia. Semin Hematol 2005; 30 Suppl 3:S14-17

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

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

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

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

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

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

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

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

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

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

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

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

8. Pertemuan Ilmiah.
Makalah yang dipublikasikan:
Fowler JF. Dose-rate effects in normal tissues. In: Mould RF,editor. Brachytherapy 2. Proceedings of Brachytherapy Working Conference 5th International Selectron Users Meeting;1988;The Hague, The Netherlands. Leersum, The Netherlands: Nucletron International B.V.;1989.p.26-40

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

---

Penerbit: Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)

Alamat penerbit: Sekretariat PORI, 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. 122-0005699254 an P.O.R.I

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

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

DAFTAR ISI

Penelitian

Kemoradiasi Neoajuvan pada Kanker Payudara Lanjut Lokal 1
Siti Khotimah, Soehartati A. Gondhowiardjo, Evert D.C. Poetiray, Zubairi Djoerban

Tinjauan Pustaka

Peran Radioprotektor pada Cidera Jaringan Normal Akibat Radiasi 5
Rafiq Sulistyo Nugroho, Irwan Ramli

Penggunaan Bifosfonat pada Kanker Metastasis Tulang 16
Hendrik

Radioterapi Kanker Endometrium pada Pasien yang Menolak Operasi atau Secara Klinis Tidak Bisa Dioperasi 26
Henry Kodrat, Nana Supriana, Gatot Purwoto, Laila Nuranna

Laporan Kasus

Radioterapi pada Kehamilan: Laporan pada Kasus Kanker Laring 37
Dian Bajora Nasution, R. Susworo

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

DAFTAR ABSTRAK

Kemoradiasi Neoajuvan pada Kanker Payudara Lanjut Lokal

Siti Khotimah[1], Soehartati A. Gondhowiardjo[2,3], Evert D.C. Poetiray[3], Zubairi Djoerban[3,4]
1. *Sub Departemen Radioterapi Rumkital Dr. Ramelan, Surabaya*
2. *Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*
3. *Jakarta Breast Center, Jakarta*
4. *Divisi Hematologi-Onkologi Medik Departemen Penyakit Dalam RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*

Abstrak:
Latar Belakang: Penelitian ini bertujuan mengetahui peran kemoradiasi neoajuvan dalam meningkatkan operabilitas pada pasien kanker payudara (KPD) lanjut lokal inoperabel sehingga dapat dilakukan operasi (mastektomi atau *breast conserving surgery* ditambah radiasi).
Metode dan material: Kami melakukan analisis retrospektif terhadap 67 pasien KPD lanjut lokal yang menjalani kemoterapi maupun kemoradiasi neoajuvan selama periode tahun 2004 sampai tahun 2005. Penelitian dilakukan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta. Operabilitas pasca kemoradiasi maupun pasca kemoterapi dianalisis dengan tes Pearson Chi-Square.
Hasil: Dari 83,3% kasus inoperabel pada kelompok yang dilakukan kemoradiasi, 75% kasus menjadi operabel. Sejumlah 53,3%-nya dapat dilakukan *breast conserving therapy* (BCT). Dari 86% kasus inoperabel pada kelompok yang dilakukan kemoterapi, 75,6% kasus menjadi operabel. Sedangkan hanya 3,6%-nya yang bisa dilakukan BCT. Penggunaan terapi neoajuvan secara signifikan berhubungan dengan operabilitas kasus KPD lokal lanjut (p<0,05).
Kesimpulan: Pemberian terapi neoajuvan dapat meningkatkan operabilitas kasus KPD lokal lanjut. Penggunaan kemoradiasi meningkatkan usaha penyelamatan payudara dengan dilakukan BCT pada kasus KPD lokal lanjut.
Kata kunci: Kemoradiasi, kemoterapi, kanker payudara, operabel.

Abstract:
***Background**: The purpose of this research was exploring the role of adjuvant chemoradiation to enhance operability of inoperable locally advance of breast cancer patients, in order to be able to perform surgery (mastectomy or breast conserving surgery plus irradiation).*
***Methods and materials**: We conduct retrospective analysis in 67 loccaly advance breast cancer patients undergoing chemotherapy or neoadjuvant chemoradiation during period of 2004 – 2005. The research was being done in RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Operability post-chemoradiation or chemotherapy was analyzed using Pearson Chi-Square test.*
***Result**: From 83,3% inoperable cases in chemoradiation group, 75% became operable. As much as 53,3% could be done by breast conserving therapy (BCT). From 86% inoperable cases in chemotherapy group, 75,6% cases became operable. Only 3,6% was able to be done by BCT. The use of neoadjuvant therapy significantly correlated to operability of advanced local breast cancer ($p<0.05$)*
***Conclusion**: Neo adjuvant therapy can increase the operability of advanced local breast cancer. The use of chemoradiation increase the ability to perform BCT to preserve the breast in advance local breast cancer patients.*
***Key words**: Chemoradiation, chemotherapy, breast cancer, operable*

Peran Radioprotektor pada Cedera Jaringan Normal Akibat Radiasi

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

Abstrak:
Cedera jaringan normal akibat radiasi dibagi menjadi tiga menurut waktu perkembanganya yaitu *immediate*, *early*, dan *delayed*. Lesi *immediate* dapat berupa pembentukan radikal bebas, terlepasnya ikatan molekul, *strand breaks* DNA. Lesi *early* berupa hilangnya sel epithelial yang bersifat sensitif terhadap radiasi. Sedangkan lesi *delayed* dapat melibatkan komponen epithelial, stromal, maupun pembuluh darah. Tidak ada gambaran yang spesifik dari efek radiasi pada jaringan sehat. Namun lesi pada stromal berupa fibrosis merupakan lesi yang sangat khas dan dapat dijumpai pada hampir semua organ. Radioprotektor adalah agen farmakologi yang digunakan untuk melindungi jaringan normal terhadap toksisitas radiasi. Radioprotektor ini mulai berkembang pada tahun 1948. Agen farmakologi yang pertama kali ditemukan adalah cystein. Agen ini bekerja dengan cara *scavenging* radikal bebas dan mengurangi

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

kerusakan DNA akibat radikal bebas. Saat ini telah berkembang bermacam macam radioprotektor. Agen radioprotektor yang kita kenal saat ini diklasifikasikan menjadi tiga kategori berdasarkan mekanisme kerjanya yaitu proteksi (*scavenging* radikal bebas), *mitigation* (meminimalkan kerusakan dengan cara menstimulasi proliferasi), dan terapi (menghambat rilis mediator inflamasi atau menekan pertumbuhan flora). Kelompok protektor antara lain amifostine, selenium, zinc, superoxide dismuthase, melatonin. Kelompok mitigation antara lain palifermin, rHu EGF, GM CSF, pravastatin. Kelompok terapi antara lain sukralfat, benzydamine, thalidomite, curcumin, iseganan, balsalzine, escelentoside, dan glutamine. Radioprotektor yang telah terbukti bermanfaat adalah amifostine, selenium, zinc, palifermin, rHu EGF, benzydamine, dan balsalazine.

Kata kunci: Toksisitas radiasi, jaringan normal, radioprotektor

Abstract:

Effect of ionizing radiation to normal tisue classified in 3 categories according to time of development reaction : immediate, early and delayed. Immediate lession consist of development free radicals, the destruction of molecular binding, and strand breaks of DNA Early lession include disappearnce of epithel wihch is sensitive to ionizing radiation. Delayed lession involved component of epithelial, stromal, and vascular. There are no spesific features effect of ionizing Radiation in normal tissue. However lesion in stromal in term of fibrosis is a very spesific and can be found in every organ. Radioprotector is pharmacologic agent to protect normal tissue against toxicity of ionizing radiation. Radioprotector started to developed in 1948. Cystein is first radioprotector founded. This agent act as scavening free radical and decrease damage of DNA. To day there are many radioprotector use in Radiotherapy, classified in 3 Categories in terms of protection (Sscavening free radicals), mitigation (to minimize destruction by stimulating cell proliferation), and treatment (inhibit the releasing inflamation mediator to supress growth of normal flora). The protector group include amifostin, selenium, zinc, superoxide dismutase, and melatonine. Mitigation group include Palifermine, rHU EGF, GM CSF, pravastatin. The treatment group include sukralfat, benzydamine, thalidomite, curcumin, iseganan, balsazine, escelentoside ang Glutamine. Radioprotector proved to be usefull are: Amifostine, selnium, zinc, palifermin, rHU EGF, Benzydamine and balsalazine.

Key words: *Radiation toxicity, normal tissue, radioprotector*

Penggunaan Bifosfonat pada Kanker Metastasis Tulang

Hendrik[1]

1. *Instalasi Radioterapi RSUD Dr. Moewardi, Surakarta*

Abstrak:

Bisfosfonat secara dramatis telah merubah penatalaksanaan penyakit tulang metastasis dengan mencegah terjadinya komplikasi pada tulang yang berhubungan dengan penyakit-penyakit kanker melalui penghambatan proses resorpsi tulang yang termediasi osteoklas. Penggunaan dan jenis bisfosfonat makin berkembang pesat bahkan pada saat ini data dari studi klinis mutakhir menunjukkan bahwa bisfosfonat dapat digunakan pada penderita *Cancer Treatment Induced Bone Loss* (CTIBL). Struktur kimia bisfosfonat sangat stabil, terdiri dari 2 kelompok gugus fosfat yang mengapit dan/terikat pada atom karbon ("C"-*central*) dan dapat mengikat 2 buah gugus lainnya (pada posisi R1 dan R2), yang selanjutnya berfungsi untuk meningkatkan kekuatan afinitas senyawa bisfosfonat-nya terhadap kristal-kristal *hydroxyapatit* tulang dan juga berperan dalam menghambat terjadinya proses resorpsi tulang. Bisfosfonat memiliki beberapa mekanisme aksi berupa antitumor, *apoptosis*, anti-*angiogenik*, menghambat proses *adhesi* dan invasi sel tumor pada matriks tulang, dan anti pengeroposan tulang. Pilihan cara pemberian bisfosfonat harus menyesuaikan pada penentuan tujuan dan perhatian khusus pemberiannya, serta efek-efek samping obat yang dapat ditimbulkannya.

Kata kunci: Bisfosfonat, resorpsi, kanker

Abstract:

Bisphosphanate had dramatically changed the management of metastatic bone disease to prevent cancer-related skeletal complications by the inhibitions to osteoclast-mediated bone resorption process. The uses and types of bisphosphonates currently were developing even the current clinical study showed that bisphosphonates had an eficacy on Cancer Treatment Induced Bone Loss (CTIBL). The bisphosphonate's chemical structure was stable, consist of 2 phosphate groups that were linked to the carbon ("C"-central) and able to bind 2 other groups, thereby had a potency to increase its afinities to the bone hydroxyapatit crystals and also to inhibit the bone resorption process. Bisphosphonate had some mechanisms of action such as antitumor effects, apoptosis, antiangiogenic effects, inhibition of tumor cell adhession and invasion of the extracelluler bone matrix, and anti bone-loss effects. The choice of administration route of bisphosphonate should be adjusted to the aim of dosing of bisphosphonates, its special concern and adverse event drugs.

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

***Key words**: Bisphosphonate, resorption, cancer*

Radioterapi Kanker Endometrium pada Pasien yang Menolak Operasi atau Secara Klinis Tidak Bisa Dioperasi

Henry Kodrat[1], Nana Supriana[1], Gatot Purwoto[2], Laila Nuranna[2]

1. *Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*
2. *Divisi Onkologi Departemen Obstetri & Ginekologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*

Abstrak:
Penatalaksanaan standar dari kanker endometrium adalah histerektomi abdominal total dengan salfingo-ooforektomi bilateral (TAH/BSO) dengan atau tanpa biopsi kelenjar getah bening pelvis. Radiasi eksterna dan/atau brakiterapi merupakan komponen utama pada terapi ajuvan pascabedah. Radioterapi definitif yang terdiri dari radiasi eksterna dan brakiterapi intrakaviter harus dipertimbangkan pada pasien yang menolak tindakan pembedahan atau secara klinis tidak bisa dioperasi. Aplikator endometrial dapat memberikan radiasi yang lebih homogen pada rongga endometrium dan dinding uterus.
Kata kunci: kanker endometrium, radioterapi, radiasi eksterna, brakhiterapi intrakaviter

Abstract:
The standard management of endometrial cancer is a total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy (TAH/BSO) with or without removal of pelvic lymph nodes. External beam radiation therapy (EBRT) and/or brachytherapy are integral components in postoperative adjuvant therapy of selected patients. Definitive radical radiation therapy comprising external beam irradiation and intracavitary brachytherapy should be offered to patients who are clinically inoperable or refuse to have surgery. Endometrial applicators provide a better homogeneous irradiation of the endometrial cavity and uterine walls.
***Key words:** endometrial cancer, radiation therapy, external beam irradiation, intracavitary brachytherapy*

Radioterapi pada Kehamilan: Laporan pada Kasus Kanker Laring

Dian Bajora Nasution[1], R. Susworo

1. *Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP Adam Malik, Medan*
2. *Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*

Abstrak:
Kanker pada kehamilan merupakan kasus jarang, namun adanya penderita kanker saat masa reproduksi meningkatkan kemungkinan adanya kasus kanker dengan kehamilan. Penentuan terapi radiasi dengan dosis tinggi pada kasus-kasus kanker dengan kehamilan seyogyanya memperhatikan dosis yang akan diterima oleh janin. Disamping itu perencanaan radiasi diharapkan mengurangi paparan dosis pada janin selama radiasi. Dilaporkan kasus kanker laring dengan kehamilan yang memperoleh radiasi pada daerah kepala-leher.
Kata kunci: radiasi, kanker, kehamilan, janin

Abstract:
Cancer in pregnancy is a rare case, but the existence of cancer patients during the reproductive period increases the likelihood of cancer cases with pregnancy. Determination of high-dose radiation therapy in cancer cases with pregnancy should pay attention to the doses received by the fetus. Besides, plans are expected to reduce the radiation exposure of radiation dose to the fetus. Reported a case of laryngeal cancer with radiation to obtain pregnancies in the head-neck region.
***Key words:** irradiation, cancer, pregnancy, fetus*

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Penelitian

Kemoradiasi Neoajuvan pada Kanker Payudara Lanjut Lokal

Siti Khotimah[1], Soehartati A. Gondhowiardjo[2,3], Evert D.C. Poetiray[3], Zubairi Djoerban[3,4]

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima 10 Januari 2011
Disetujui 15 Maret 2011

Alamat Korespondensi:
Dr. Siti Khotimah, SpRad (K) Onk Rad
Sub Departemen Radioterapi
Rumkital Dr. Ramelan, Surabaya
Jl. Gadung No. 1 Surabaya 60244
Email: khotimahhamid@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Latar Belakang: Penelitian ini bertujuan mengetahui peran kemoradiasi neoajuvan dalam meningkatkan operabilitas pada pasien kanker payudara (KPD) lanjut lokal inoperabel sehingga dapat dilakukan operasi (mastektomi atau *breast conserving surgery* ditambah radiasi).
Metode dan material: Kami melakukan analisis retrospektif terhadap 67 pasien KPD lanjut lokal yang menjalani kemoterapi maupun kemoradiasi neoajuvan selama periode tahun 2004 sampai tahun 2005. Penelitian dilakukan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta. Operabilitas pasca kemoradiasi maupun pasca kemoterapi dianalisis dengan tes Pearson Chi-Square.
Hasil: Dari 83,3% kasus inoperabel pada kelompok yang dilakukan kemoradiasi, 75% kasus menjadi operabel. Sejumlah 53,3%-nya dapat dilakukan *breast conserving therapy* (BCT). Dari 86% kasus inoperabel pada kelompok yang dilakukan kemoterapi, 75,6% kasus menjadi operabel. Sedangkan hanya 3,6%-nya yang bisa dilakukan BCT. Penggunaan terapi neoajuvan secara signifikan berhubungan dengan operabilitas kasus KPD lokal lanjut (p<0,05).
Kesimpulan: Pemberian terapi neoajuvan dapat meningkatkan operabilitas kasus KPD lokal lanjut. Penggunaan kemoradiasi meningkatkan usaha penyelamatan payudara dengan dilakukan BCT pada kasus KPD lokal lanjut.
Kata kunci: Kemoradiasi, kemoterapi, kanker payudara, operabel.

***Background**: The purpose of this research was exploring the role of adjuvant chemoradiation to enhance operability of inoperable locally advance of breast cancer patients, in order to be able to perform surgery (mastectomy or breast conserving surgery plus irradiation).*
***Methods and materials**: We conduct retrospective analysis in 67 loccaly advance breast cancer patients undergoing chemotherapy or neoadjuvant chemoradiation during period of 2004 – 2005. The research was being done in RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Operability post-chemoradiation or chemotherapy was analyzed using Pearson Chi-Square test.*
***Result**: From 83,3% inoperable cases in chemoradiation group, 75% became operable. As much as 53,3% could be done by breast conserving therapy (BCT). From 86% inoperable cases in chemotherapy group, 75,6% cases became operable. Only 3,6% was able to be done by BCT. The use of neoadjuvant therapy significantly correlated to operability of advanced local breast cancer ($p<0.05$)*
***Conclusion**: Neo adjuvant therapy can increase the operability of advanced local breast cancer. The use of chemoradiation increase the ability to perform BCT to preserve the breast in advance local breast cancer patients.*
***Key words**: Chemoradiation, chemotherapy, breast cancer, operable*

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Kanker Payudara (KPD) saat ini merupakan salah satu keganasan terbanyak pertama pada wanita di Indonesia, dan terdapat kecenderungan insiden ini meningkat dari tahun ke tahun seperti halnya di negara barat. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Kementerian Kesehatan menunjukkan data bahwa tahun 2004 terdapat 5.196 kasus baru KPD sebagai kanker terbanyak wanita dan 369 kasus kematian terbanyak karena KPD. Di RS Kanker Dharmais juga tercatat sejak tahun 1998 hingga 2006, KPD merupakan kanker terbanyak pertama.[1] Secara global, KPD masih merupakan kanker utama penyebab kematian pada wanita. Tahun 2002 sebanyak 1.152.161 kasus baru KPD dan 411.093 wanita meninggal karena KPD.[2] Di Amerika Serikat, data tahun 2006 menunjukkan KPD merupakan kanker terbanyak (31% dari 679.510 kasus keganasan) dan menjadi penyebab kematian kedua tertinggi akibat keganasan, yaitu 15% dari 273.560 kematian pada wanita, setelah kanker paru.[3] Di Departemen Radioterapi RSCM selama periode tahun 2004 dan 2005 tercatat 243 dan 205 penderita KPD sebagai urutan kedua setelah kanker leher rahim yang menjalani radiasi.

Angka kejadian KPD lanjut lokal di Indonesia menurut laporan dari berbagai senter saat ini masih cukup tinggi yaitu 40-60%, sedangkan menurut Ramli, KPD stadium IIIA dan IIIB terdapat sebanyak 43,4% dari seluruh KPD dan pengobatan pada keadaan tersebut memerlukan multimodalitas terapi.[4]

Angka ketahanan hidup penderita KPD tergantung pada berbagai faktor diantaranya adalah stadium penyakit saat diagnosis ditegakkan dan pilihan terapi yang tepat antara pembedahan, radiasi, kemoterapi, terapi hormonal dan sebagainya. Di Indonesia pasien kebanyakan datang berobat sudah dalam keadaan lanjut. Angka ketahanan hidup 5 tahun pada KPD stadium III adalah 55-60% sedangkan angka ketahanan hidup 10 tahun adalah 35-40%. Pengobatan yang optimal untuk pasien-pasien dengan KPD lanjut lokal memaksimalkan kesintasan dan mencegah terjadinya rekurensi lokoregional.[5]

Radiasi merupakan salah satu modalitas untuk pengobatan keganasan secara lokal dan regional, yang sangat bermanfaat untuk mencegah terjadinya rekuren lokoregional (RLR) pada KPD lanjut lokal baik sebagai neoajuvan atau sebagai ajuvan terapi.[5] Terapi multimodalitas menjadi standar pengobatan KPD lanjut lokal, namun regimen yang optimal dan rangkaiannya belum menjadi ketetapan. Kombinasi neoajuvan paclitaxel dengan konkuren radiasi efektif dalam menurunkan ukuran tumor pada pasien dengan T3 atau T4.[6]

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran kemoradiasi neoajuvan dalam meningkatkan operabilitas pada pasien KPD lanjut lokal inoperabel sehingga dapat dilakukan mastektomi atau operasi penyelamatan payudara (*breast conserving surgery*/BCS).

Metode dan Material

Kami melakukan analisis retrospektif terhadap 67 pasien KPD lanjut lokal yang menjalani kemoradiasi maupun kemoterapi neoajuvan selama periode tahun 2004 sampai tahun 2005. Penelitian dilakukan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta. Operasi dilakukan dengan mastektomi atau BCS ditambah radiasi (*breast conserving therapy*/BCT) Cara penelitian dilakukan dengan pengumpulan catatan medik, pencatatan awal pelayanan radiasi berdasarkan stadium, kunjungan terakhir, dan data-data deskriptif pasien. Selanjutnya dianalisis operabilitas pasca kemoterapi maupun pasca kemoradiasi dengan tes *Pearson Chi-Square*.

Hasil

Pada kelompok KPD lanjut lokal yang dilakukan kemoradiasi neoajuvan terdapat 83% kasus yang inoperabel (20 dari 24). Pasca kemoradiasi terdapat 75% kasus menjadi operabel (15 dari 20). Dari 15 kasus yang menjadi operabel maka 53,3% dapat dilakukan BCT (8 dari 15). Pada 4 kasus yang sebelumnya operabel, 50% dapat dilakukan BCT (2 dari 4).

Sedangkan pada kelompok KPD lanjut lokal yang dilakukan kemoterapi neoajuvan terdapat 86% kasus yang inoperabel (37 dari 43). Pasca kemoterapi terdapat 75,6% kasus menjadi operabel (28 dari 37), namun hanya 3,6% kasus yang dapat dilakukan BCT (1 dari 28). Kasus yang sebelumnya operabel (6 kasus) hanya 16,7% yang dapat dilakukan BCT (1 dari 6). Dari analisis statistik terdapat hubungan antara terapi neoajuvan dengan operabilitas pada kasus KPD lokal lanjut ($p<0.05$).

Tabel 1. Hasil operabilitas KPD lokal lanjut dengan terapi neoajuvan

	Kemoterapi neoajuvan		Kemoradiasi neoajuvan		Total
	Operabel	Inoperabel	Operabel	Inoperabel	
Tidak operasi	0	9	0	5	14
BCT	1	1	2	8	12
Mastektomi	5	27	2	7	41
Total	6	37	4	20	67

Tabel 2. Karakteristik pasien yang menjalani terapi neoajuvan

Karakteristik	Kemoterapi neoajuvan (n=43)	Kemoradiasi neoajuvan (n=24)	*p*
Umur:			0,870
- < 45 tahun	17 (39,5%)	9 (37,5%)	
- ≥ 45 tahun	26 (60,5%)	15 (62,5%)	
T (ukuran tumor primer):			0,116
- T1	0 (0%)	0 (0%)	
- T2	3 (7%)	6 (25%)	
- T3	18 (41,9%)	8 (33,3%)	
- T4	22 951,1%)	10 (41,7%)	
PA:			0,582
- Ductal invasif	28 (65,1%)	14 (58,3%)	
- Non Ductal invasif	15 (34,9%)	10 (41,7%)	
ER:			0,705
- Negatif	10 (23,3%)	4 (16,7%)	
- Positif	5 (11,6%)	2 (8,3%)	
- Tidak ada data	28 (65,1%)	18 (75%)	
PR:			0,563
- Negatif	10 (23,3%)	3 (12,5%)	
- Positif	5 (11,6%)	3 (12,5%)	
- Tidak ada data	28 (65,1%)	18 (75%)	
HER2:			0,484
- Negatif	6 (14%)	2 (8,3%)	
- Positif	9 (20,9%)	3 (12,5%)	
- Tidak ada data	28 (65,1%)	19 (79,2%)	

Diskusi

Pengobatan KPD lanjut lokal harus mencapai dua tujuan, yaitu kontrol lokoregional yang tinggi dan eradikasi metastasis, sehingga memerlukan terapi lokal dan sistemik.[7] Manajemen umum KPD lanjut lokal adalah *modified radical mastectomy* (MRM) bahkan pada pasien berespon baik terhadap kemoterapi neoajuvan sekalipun. Namun dengan semakin berkembangnya peran kemoterapi neoajuvan dan akhir-akhir ini kemoradiasi neoajuvan maka banyak pasien yang dapat dilakukan BCS untuk menyelamatkan payudara.[8] Penggunaan terapi neoajuvan ini menyebabkan pengecilan tumor sehingga terjadi peningkatan operabilitas baik dengan BCS atau MRM.[9]

Kemoterapi telah banyak dipakai sebagai terapi neoajuvan pada KPD. Salah satu pemikiran penggunaan kemoterapi ini karena tingginya metastasis hematogen dari KPD yaitu 60-80%. Akhir-akhir ini terdapat beberapa penelitian yang berusaha mengkombinasikan kemoterapi dan radiasi sebagai terapi neoajuvan pada KPD lanjut lokal. Kemoterapi yang sering digunakan sebagai neoajuvan adalah anthracycline, namun karena toksisitasnya yang tinggi tidak dipertimbangkan digunakan bersamaan dengan radiasi.[10] Suatu penelitian random memperlihatkan bahwa respon klinik dan patologik pada penggunaan paclitaxel (golongan taxan) neoajuvan sama dengan anthracycline neoajuvan.[11] Paclitaxel merupakan obat yang berasal dari brevafolia yang terbukti mempunyai aktifitas antitumor pada *rodent cell line*. Obat ini menstabilkan mikrotubules melalui ikatan heterodimer tubulin menyebabkan bentukan dan fungsi abnormal dari organela seperti mitosis spindel. Walaupun bekerja pada semua fase siklus sel tapi sangat kuat pada fase G2 dan M. Duplikasi kromosom yang harus terjadi pada fase M tidak terjadi karena inhibisi/hambatan. Dari penelitian pada hewan terlihat fase G2 dan M terhenti setelah 10 jam pemberian paclitaxel. Terdapat pula peningkatan apoptosis 24 jam setelah pemberian paclitaxel dan terjadi peningkatan oksigenasi. Proses ini diperlukan dalam peningkatan efek radiasi.[10,12] Pada kasus KPD metastasis, paclitaxel memberikan respon klinis obyektif 50-60% ketika digunakan pada terapi awal dan memberikan respon klinis obyektif 20-25% pada pasien yang telah gagal dengan regimen lain. Paclitaxel sebagai agen tunggal juga sama efektifnya dengan regimen kombinasi kemoterapi pada KPD lanjut lokal inoperabel.[13]

Dengan pertimbangan diatas, paclitaxel dipilih sebagai agen kemoterapi yang dikombinasikan dengan radiasi pada penelitian ini. Kami mendapatkan bahwa penggunaan terapi neoajuvan dapat meningkatkan operabilitas KPD lanjut lokal. Bahkan penggunaan kemoradiasi neoajuvan lebih dapat menyelamatkan payudara (dengan dilakukan BCS) daripada kemoterapi neoajuvan.

Pada penelitian yang dilakukan Chakravarthy dkk, angka respon komplit patologik pada kasus KPD

yang telah diterapi dengan paclitaxel perminggu konkuren dengan radiasi adalah 34% berlawanan dengan penggunaan kemoterapi neoajuvan saja dimana angka respon komplit patologik umumnya terbatas 10-15%. Angka respon komplit patologik antara penggunaan paclitaxel tiap minggu lebih tinggi dari tiap 3 minggu (28% vs 15%).[10] Skinner KA dkk, melakukan kombinasi preoperasi paclitaxel konkuren dengan radiasi pada 28 pasien KPD lanjut lokal. Penggunaan kemoradiasi tersebut efektif dalam menurunkan ukuran tumor pada pasien T3 dan T4. Sebanyak 89% pasien mempunyai respon klinis obyektif dan semua pasien dapat direseksi dengan tepi sayatan bebas tumor. Dari 27 pasien yang dapat dioperasi, 2 pasien dengan BCS, dan 25 pasien dengan MRM. Sebanyak 33% tanpa residu atau minimal residu secara mikroskopis. Toksisitas akut kemoradiasi terbatas. Hasil ini lebih baik dari penggunaan neoajuvan lainnya.[6] Hasil yang setara juga terdapat pada penelitian pendahuluan oleh Gondhowiardjo SA dkk tahun 2000, dimana kasus KPD lanjut lokal yang diberikan paclitaxel menunjukkan hasil yang sangat menjanjikan dengan didapatkan 10 dari 12 kasus (83%) menjadi operabel, dan 3 dari 10 kasus secara klinik tidak ditemukan tumor lagi sehingga cukup dilakukan BCT.[14]

Kesimpulan

Penggunaan terapi neoajuvan, terutama kemoradiasi neoajuvan dapat meningkatkan operabilitas pasien KPD lanjut lokal yang inoperabel, dan dapat meningkatkan penyelamatan payudara pasien dengan dilakukan BCT. Kemoradiasi neoajuvan dapat menghasilkan konsep baru dalam peningkatan BCT pada kasus KPD lanjut lokal. Pemilihan paclitaxel yang diberikan konkuren radiasi merupakan kemoterapi yang rasional sebagai *sensitizer* sehingga dapat meningkatkan efek radiasi. Penelitian kami mempunyai kekurangan dengan tidak menganalisis efek samping kemoradiasi karena keterbatasan kelengkapan data pasien terutama efek samping pascaoperasi, namun dari berbagai penelitian terdahulu dilaporkan efek samping yang dapat ditoleransi baik saat pemberian kemoradiasi maupun pascaoperasi.

Daftar Pustaka

1. Atmakusuma D, Suzanna E, Setyowati T. Introduction top 10 cancer cases in Indonesia: Update status. Paper presented at: Two Days Seminar & Exhibition Cancer Update: 2008; Jakarta, Indonesia
2. Perkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108
3. American Cancer Society. Cancer statistics presentation 2006 [internet]. 2006 [update 2006; cited 2006 Jul]. Available from: http://www.cancer.org.
4. Ramli M. Epidemiological review of breast cancer in Indonesia. Paper presented at: Jakarta International Cancer Conference: 1997; Jakarta, Indonesia
5. Taylor ME, Perez CA, Mortimer JE, Levitt SH, Ieumwananonthachai N, Wahab SH. Breast: Locally advanced (T3 and T4) and recurrent tumors. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. Principles and practice of radiation oncology 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004
6. Skinner KA, Silberman H, Florentine B, Lomis TJ, Corso S, Spicer D, et al. Preoperative paclitaxel and radiotherapy for locally advanced breast cancer: Surgical aspect. Ann Surg Oncol 1999;7(1):145-149
7. Jagsi R, Abi RR, Goldberg S, Sullivan T, Michaelson J, Powel SN et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: Implications for postmastectomy radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62(4):1035-1039
8. Asoglu O, Muslumanoglu M, Igci A, Ozmen V, Karanlik H, Ayalp K, et al. Breast conserving surgery after primary chemotherapy in locally advanced breast cancer. Acta Chir Belg 2005;105(1):62-68
9. Taghian AG, Powell SN. Breast cancer management: The role of radiation therapy for primary breast cancer. Surg Oncol NA 1999;79(5):1091-1109
10. Chakravarthy AB, Kelley MC, McLaren B, Truica CI, Billheimer D, Mayer IA, et al. Neoadjuvant concurrent paclitaxel and radiation in stage II/III breast cancer. Clin Cancer Res 2006;12(5):1570-1576
11. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with flourourascil, doxorubicine, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:3412-3417
12. Radriques M, Sevin BU, Perras J, Nguyen HN, Pham C, Steren AJ, et al. Paclitaxel: A radiosensitizer of human cervical cancer. Gynecol Oncol 1995;57:165-169
13. Hortobagyi GN, Buzdar AU. Locally advanced breast cancer: A review including the MD Anderson experience. In: Ragaz J, Ariel IM, editors. High risk breast cancer therapy. Berlin: Springer Verlag; 1991
14. Gondhowiardjo SA, Poetiray ED, Tjarta A, Djoerban Z, Reksodipoetro AH. Preliminary report concomitant irradiation and paclitaxel as radiosensitizer to increase the operability of unresectable locally advanced breast cancer. Gan To Kagaku Ryoho (Jpn) 2000;27 Suppl 2: S461-468

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Tinjauan Pustaka

Peran Radioprotektor pada Cedera Jaringan Normal Akibat Radiasi

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima 21 Oktober 2010
Disetujui 17 Desember 2010

Alamat Korespondensi:
Dr. Rafiq Sulistyo Nugroho
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
Jl. Diponegoro No.71 Jakarta Pusat
Email: nugroho83dr@gmail.com

Abstrak / Abstract

Cedera jaringan normal akibat radiasi dibagi menjadi tiga menurut waktu perkembanganya yaitu *immediate, early*, dan *delayed*. Lesi *immediate* dapat berupa pembentukan radikal bebas, terlepasnya ikatan molekul, *strand breaks* DNA. Lesi *early* berupa hilangnya sel epithelial yang bersifat sensitif terhadap radiasi. Sedangkan lesi *delayed* dapat melibatkan komponen epithelial, stromal, maupun pembuluh darah. Tidak ada gambaran yang spesifik dari efek radiasi pada jaringan sehat. Namun lesi pada stromal berupa fibrosis merupakan lesi yang sangat khas dan dapat dijumpai pada hampir semua organ. Radioprotektor adalah agen farmakologi yang digunakan untuk melindungi jaringan normal terhadap toksisitas radiasi. Radioprotektor ini mulai berkembang pada tahun 1948. Agen farmakologi yang pertama kali ditemukan adalah cystein. Agen ini bekerja dengan cara *scavenging* radikal bebas dan mengurangi kerusakan DNA akibat radikal bebas. Saat ini telah berkembang bermacam macam radioprotektor. Agen radioprotektor yang kita kenal saat ini diklasifikasikan menjadi tiga kategori berdasarkan mekanisme kerjanya yaitu proteksi (*scavenging* radikal bebas), *mitigation* (meminimalkan kerusakan dengan cara menstimulasi proliferasi), dan terapi (menghambat rilis mediator inflamasi atau menekan pertumbuhan flora). Kelompok protektor antara lain amifostine, selenium, zinc, superoxide dismuthase, melatonin. Kelompok mitigation antara lain palifermin, rHu EGF, GM CSF, pravastatin. Kelompok terapi antara lain sukralfat, benzydamine, thalidomite, curcumin, iseganan, balsalzine, escelentoside, dan glutamine. Radioprotektor yang telah terbukti bermanfaat adalah amifostine, selenium, zinc, palifermin, rHu EGF, benzydamine, dan balsalazine.

Kata kunci: Toksisitas radiasi, jaringan normal, radioprotektor

Effect of ionizing radiation to normal tisue classified in 3 categories according to time of development reaction : immediate, early and delayed. Immediate lession consist of development free radicals, the destruction of molecular binding, and strand breaks of DNA Early lession include disappearnce of epithel wihch is sensitive to ionizing radiation. Delayed lession involved component of epithelial, stromal, and vascular. There are no spesific features effect of ionizing Radiation in normal tissue. However lesion in stromal in term of fibrosis is a very spesific and can be found in every organ. Radioprotector is pharmacologic agent to protect normal tissue against toxicity of ionizing radiation. Radioprotector started to developed in 1948. Cystein is first radioprotector founded. This agent act as scavening free radical and decrease damage of DNA. To day there are many radioprotector use in Radiotherapy, classified in 3 Categories in terms of protection (scavening free radicals), mitigation (to minimize destruction by stimulating cell proliferation), and treatment (inhibit the releasing inflamation mediator to supress growth of normal flora). The protector group include amifostine, selenium, zinc, superoxide dismutase, and melatonine. Mitigation group include Palifermine, rHU EGF, GM CSF, pravastatin. The treatment group include sukralfat, benzydamine, thalidomite, curcumin, iseganan, balsazine, escelentoside ang Glutamine. Radioprotector proved to be usefull are: Amifostine, selnium, zinc, palifermin, rHU EGF, Benzydamine and balsalazine.

Key words: *Radiation toxicity, normal tissue, radioprotector*

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Radioterapi merupakan salah satu modalitas pengobatan keganasan maupun nonkeganasan dengan menggunakan radiasi pengion. Tujuan radioterapi adalah memberikan dosis radiasi yang maksimal pada volume tumor serta meminimalkan kerusakan pada jaringan sehat disekitarnya sehingga menghasilkan eradikasi tumor, kualitas hidup yang tinggi, dan memperpanjang kesintasan hidup. Perbandingan antara *tumor control probability* dengan *normal tissue complication probability*, disebut juga *therapeutic ratio*, dapat ditingkatkan dengan meningkatkan sensitivitas sel kanker maupun melindungi jaringan sehat disekitarnya.[1]

Telah diketahui bahwa radioterapi memberikan dampak toksik bagi jaringan sehat sekitarnya sehingga dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Dokter harus mendiskusikan kemungkinan terjadinya toksisitas ini pada pasien disamping hasil terapi yang diperoleh.[1-4] Upaya untuk menurunkan toksisitas radiasi terhadap jaringan normal dengan pemberian bahan kimia dari luar disebut dengan pemberian radioprotektor.[5,6] Pada artikel ini akan dibahas tentang patogenesis dan manifestasi klinik kerusakan jaringan normal akibat radiasi dan radioprotektor meliputi mekanisme kerjanya beserta contoh-contohnya.[5,6]

Cedera Akibat Radiasi pada Jaringan Normal

Radiasi pengion merusak sel normal melalui jalur molekuler yang bervariasi. Respon radiasi pada jaringan atau organ bergantung pada sensitivitas sel, dosis, laju dosis, fraksinasi, ukuran lapangan radiasi, waktu observasi, kondisi stroma dan suplai vaskuler. Salah satu faktor penting adalah waktu observasi setelah paparan radiasi sebab perubahan morfologi dan fungsional bervariasi tergantung waktu. Lesi/cedera akibat radiasi berdasarkan waktu perkembangannya dibagi menjadi tiga kelompok yaitu: 1. *Immediate* (milidetik hingga jam biasanya kurang dari 24 jam, disebut secara morfologi dan klinik sebagai lesi akut), 2. *Early* (hari hingga minggu biasanya dari 24 jam hingga 2 bulan, disebut juga secara morfologi dan klinik sebagai lesi akut atau subakut), 3. *Delayed* (bulan hingga tahun biasanya 2 bulan sampai beberapa tahun kemudian, secara morfologi maupun klinik sebagai lesi akut, subakut, atau kronik/*late*). Terminologi *immediate, early, delayed* digunakan untuk mendefinisikan munculnya lesi secara temporal. Sedangkan terminologi akut, subakut, dan kronik digunakan untuk mendefinisikan tipe lesi yang muncul. Cedera akut dapat muncul sebagai *early* ataupun *delayed* sedangkan kronik hanya muncul pada waktu *delayed*.[2]

Efek *immediate* dan *early* biasanya muncul hanya sementara. Cedera akibat radiasi sering terjadi dari *immediate* menjadi *early* kemudian *delayed* secara progresif. Walaupun jarang bermanifestasi klinik, dan kadang tidak terdeteksi, kerusakan seluler dapat terus terjadi. Lesi mungkin tidak menyebabkan kematian tapi hanya kematian yang menghentikan progresi cedera tersebut.[2]

Efek *early* dan *immediate* merupakan lesi yang paling penting apabila radiasi diberikan ke seluruh tubuh (*total body irradiation*) karena dapat mengancam jiwa. Namun hal ini kurang penting jika lapangan radiasi kecil bahkan terkadang lesi ini secara klinik tidak muncul. Dilain pihak, efek *delayed* sering muncul pada kerusakan permanen, tergantung pada organ atau jaringan yang terlibat, dan dapat menyebabkan perubahan fungsional yang signifikan.[2]

Morfologi dan Patogenesis Umum Cedera Radiasi

Tidak ada gambaran yang *pathognomonic* (spesifik) dari efek radiasi. Namun, ketika dilakukan analisis pada kelompok sel tertentu, variasi perubahan (terutama pada jaringan penyokong) sering memperlihatkan cedera radiasi yang khas.[2]

Lesi *Immediate*. Cedera awal meliputi pembentukan radikal bebas, terlepasnya ikatan molekul, *strand breaks* DNA. Mikroskop elektron mungkin diperlukan untuk mendeteksi perubahan awal (sebagai contoh pada 8 menit di nukleus limfosit). Setelah 24 jam paparan radiasi lesi dapat dilihat dengan mikroskop cahaya. Sebagai contohnya nekrosis mukosa pencernaan, nekrosis jaringan hemopoetik pada sumsum tulang, nekrosis pada spermatogonia dan spermatosit, yang terjadi awal setelah paparan tunggal dan progresi dengan cepat dengan maksimum jam hingga hari setelah paparan. Efek ini terutama disebabkan oleh kerusakan DNA yang sangat sensitif, stem sel yang berproliferasi dengan cepat atau apoptosis pada sel seperti limfosit. Walaupun kerusakan molekul telah terjadi dan kadang bermanifestasi bulan hingga tahun kemudian sebagai lesi morfologi. Namun cedera ini juga dapat tidak progresif menjadi lesi *early* atau *delayed*. Lesi *immediate* ini dapat hilang dalam periode waktu (hari ke minggu). Tidak ada lesi yang dapat terdeteksi oleh mikroskop cahaya sampai kerusakan permanen muncul bulan hingga tahun kemudian. Hal ini terjadi pada *radiation induced heart disease* yang mana terdapat gap antara *immediate* eksudat seluler akut dan fibrosis perikardial-miokardial yang muncul > 2 bulan kemudian. Walaupun cedera endotel dapat muncul dengan cepat, namun jarang terdeteksi pada *immediate*. Inflamasi eksudat seluler dapat muncul pada saat ini namun tidak semua muncul pada tiap organ atau jaringan.[2]

Lesi *Early*. Secara morfologi dan klinis, lesi yang muncul pada periode ini disebut akut atau subakut. Contoh paling baik adalah saluran pencernaan, sumsum tulang, dan testis. Lesi ini paling baik dilihat dalam hitungan hari. Pada mukosa saluran pencernaan (usus halus) terjadi nekrosis progresif dan hilangnya sel epithelial tanpa vili. Setelah *total body irradiation*, cedera mencapai maksimum dalam kira-kira 7 hari. Penurunan sel hemopoetik pada sumsum tulang disebabkan oleh nekrosis sel progenitor dari tiga sel progenitor utama dan migrasi dari sumsum tulang elemen matur. Pada testis juga dapat terjadi nekrosis spermatogonia tipe B dan spermatosit, sel yang paling radiosensitif, menjadi maksimal dalam 5 jam hingga 20 hari setelah paparan. Hal ini dapat menyebabkan depopulasi tubulus seminiferus dan oligospermia dalam beberapa minggu setelah paparan. Efek *early* juga dapat terjadi pada traktus respiratorius, kelenjar saliva, dan kulit.[2]

Lesi *Delayed*. Lesi mempunyai pola morfologi yang *repetitive* dari organ ke organ lainnya. Sehingga, deskripsi lesi ini tidak hanya pada organ tekait tetapi termasuk kompartemen seperti epitel, stromal, dan vaskuler.[2] Macam-macam lesi *delayed* antara lain:

- Lesi epitelial

Atrofi. Lesi epitelial dan parenkimal paling sering disebabkan oleh atrofi yang dapat terjadi pada epitel yang melapisi gastrointestinal, respirasi, urinarius, kelenjar saliva, pankreas, mammae, dan jaringan kulit. Atrofi ini disebabkan oleh kehilangan yang progresif karena nekrosis, apoptosis, atau *senescence* yang dipercepat. Sering ditemukan bahwa hilangnya sel diganti dengan sel yang lain yang lebih tipis sebagai mekanisme kompensasi. Atrofi yang bersifat berat terjadi pada epidermis dan kelenjar sebasea, epitel saluran cerna, urotelium, kelenjar saliva, dan sel germinal di testis. Atrofi yang bersifat sedang terjadi pada epitel saluran nafas atas dan traktus saluran cerna, paru, dan ginjal. Atrofi yang bersifat ringan terjadi pada kelenjar endokrin. Atrofi ini tidak pernah seragam walaupun dalam organ yang menerima dosis yang sama.[2]

Nekrosis. *Delayed* nekrosis tidak muncul pada semua jaringan. Nekrosis fokal ditemukan pada epitel yang melapisi organ yang bervariasi meliputi kulit, saluran cerna atas, traktus respiratorius, traktus intestinal, traktus urinarius, dan genetalia. *Delayed* nekrosis dapat dilihat dengan jelas pada sistem syaraf pusat, terutama pada *white matter* hemisfer serebri atau pada sumsum tulang belakang. Radionekrosis pada sistem syaraf pusat (SSP), memperlihatkan tipe koagulatif, disebabkan oleh kerusakan mikrovaskuler dengan iskemia.[2]

Metaplasia. Metaplasia (penggantian jaringan matur dengan jaringan lain) terjadi pada beberapa organ seperti kelenjar prostat dan payudara. Atipia yaitu distorsi (sering pembesaran) dari sitoplasma dan hiperkromasia nukleus yang terjadi pada duktus, kelenjar, dan permukaan epitelial tanpa sugestif neoplasia. Atipia ini dapat terjadi pada epidermis, mukosa skuamosa, bronkus, alveoli paru, kelenjar saliva, endometrium, urothelium, kelenjar payudara, dan prostat. Displasia adalah abnormal, maturasi sel preneoplastik. Terdapat perubahan maturasi yang terdisorganisasi dan menyebabkan perubahan arsitektur. Displasia harus dicurigai sebagai lesi premalignant. Neoplasma yang disebabkan oleh radiasi hampir semua muncul pada area radiasi. *Radiation induce neoplasms* membutuhkan waktu sedikitnya 2 tahun untuk leukemia dan 5 tahun atau lebih untuk tumor padat. Morfologi dari neoplasma ini tidak berbeda dengan neoplasma yang tidak bergantung radiasi. Maka, tidak ada neoplasma yang didiagnosis karena radiasi berdasarkan penampilan gross maupun mikroskopis. Neoplasma yang terjadi hanya tipe tertentu saja seperti tiroid yang paling sering tipe papiler sedangkan leukemia bersifat granulositik.[2]

- Lesi stromal

Lesi stromal merupakan lesi yang paling mudah diketahui oleh ahli patologi sebagai *radiation induced* karena sangat khas. Fibrosis merupakan manifestasi lesi *delayed* paling sering ditemui. Fibrosis ini ditemukan hampir pada semua jaringan dan organ dan tergantung waktu dan dosis namun luas dan derajatnya bervariasi dari lokasi ke lokasi yang lainnya. Ciri khas fibrosis adalah tidak homogen, beberapa area tampak lebih banyak mengandung kolagen sedangkan area yang lain hanya sedikit fibrosisnya. Fibrosis ini tidak dapat terjadi pada SSP (terjadi gliosis), sumsum tulang hematopoetik (penggantian dengan jaringan lemak) kecuali jika terdapat neoplasma atau lesi inflamasi yang muncul sebelum paparan radiasi. Cedera oleh radiasi pada tulang paling banyak menyebabkan nekrosis daripada fibrosis. Pada kelenjar getah bening juga hanya terjadi fibrosis apabila terdapat metastasis sebelumnya karena hanya sedikit jaringan ikat pada kelenjar getah bening. Fibrosis tidak hanya menjadi tanda cedera akibat radiasi namun juga dapat menyebabkan kerusakan organ lainnya seperti retraksi kulit, stenosis esofagus, intestinal, atau urinarius dengan obstruksi, fibrosis myocardial difus dengan kegagalan jantung kiri, *pericardial restrictive disease*, dan fibrosis paru interstitial dengan penurunan fungsi paru. Fibrosis ini disebabkan oleh karena iskemia karena defisiensi vaskuler dan juga karena peningkatan TGF-β (suatu sitokin fibrogenik). Eksudat fibrinous pada stroma terlihat spesifik hampir pada semua cedera *delayed*. Eksudat ini disebabkan oleh perubahan fungsi pembuluh darah kecil dan sel endotelial.[2]

Atypical fibroblast (*radiation fibroblast*), merupakan gambaran yang sangat khas untuk lesi *delayed*. Keadaan ini terjadi predominan pada submukosa saluran nafas atas, semua traktus gastrointestinalis, saluran kencing bagian bawah, dan genetalia terutama pada dinding organ yang terdapat

banyak bakteri. Sehingga hal ini tidak hanya disebabkan oleh radiasi saja tetapi karena produk bakteri atau leukosit. Sedangkan pada jantung, hepar, atau ginjal jarang terjadi.[2]

- Lesi vaskuler.

Lesi pada vaskuler ini merupakan efek paling sering terjadi pada jaringan normal. Perubahan kapiler dan arteriol merupakan gambaran patologi kerusakan *delayed* yang menyebabkan efek lainnya seperti atrofi dan fibrosis organ. Pembuluh kapiler dan sinusoid merupakan pembuluh terkecil dan yang paling radiosensitif. Hal ini terkait dengan sensitivitas sel endotel yang paling penting pada dinding kapiler. Keadaan ini dapat kita lihat pada kulit atau mukosa sebagai telangiaktasia yang dapat menyebabkan perdarahan, irregularitas, asimetri kapiler dan dinding sinusoid, pembesaran dan atau hiperkromasia sel endotel nuclei dan trombosis. Pada pembuluh darah kecil, yang mempunyai dinding muskuler, dapat terhindar dari ruptur dan dapat terjadi fibrosis.

Pada pembuluh darah medium dapat terjadi aterosklerosis spontan. Sedangkan pada pembuluh darah besar tampak lebih jarang terkena mungkin karena proteksi dindingnya yang tebal. Aterosklerosis dapat juga terjadi walaupun sulit dibedakan dengan penyebab yang lain. Dapat juga terjadi proliferasi myointimal, trombosis dan ruptur pada pembuluh darah besar. Ruptur pembuluh darah dapat terjadi walaupun sangat jarang biasanya ditemukan pada arteri karotis, aorta, dan arteri femoralis. Sedangkan pada pembuluh darah vena jarang dapat terdeteksi dibandingkan pada arteri. Pada hepar, radiasi menyebabkan cedera vena lebih banyak daripada arteri.[2]

Dosis Toleransi

Ekspresi cedera akibat radiasi diatas tergantung dosis yang diberikan oleh karena itu seorang spesialis onkologi radiasi harus waspada terhadap dosis dan dosis fraksinasi. Tidak adanya dosis toleransi yang eksak untuk organ tertentu sehingga dosis toleransi ini menggunakan rentang dosis. Konsep popular saat ini adalah menggunakan dosis toleransi $TD_{5/5}$ atau $TD_{50/5}$ yaitu dosis radiasi diharapkan menghasilkan komplikasi secara klinik sebesar 5% atau 50% dalam waktu 5 tahun. Hal ini berlaku apabila kita menggunakan besar dosis yang baku 200 cGy perhari 5 hari perminggu dari sumber radiasi yang standar. Tidak hanya itu, volume organ yang terlibat merupakan variabel yang mempengaruhi komplikasi. Kondisi lain yang harus diperhitungkan antara lain kondisi umum pasien, terapi pendamping lainnya.[2] Dosis toleransi dapat dilihat pada tabel 1.[5]

Tinjauan Tentang Radioprotektor

Sejarah Radioprotektor

Agen yang paling sederhana dari kelompok sulfhydryl (*true radioprotector*) adalah cysteine yang ditemukan oleh Patt pada tahun 1948. Pada waktu yang bersamaan, Bacq beserta koleganya menemukan cysteamine yang kedua agen ini dapat memproteksi hewan dari efek *total body irradiation*. Agen golongan ini bekerja dengan cara *scavenging* radikal bebas dan mengurangi kerusakan pada DNA akibat radikal bebas. Agen ini paling efektif pada radiasi *energy transfer* (LET) rendah dibandingkan pada yang tinggi. Dengan pemberian kedua agen ini, kita kenal *dose-reduction factor* (DRF) yaitu perbandingan antara dosis radiasi pada kondisi adanya obat dengan tanpa obat untuk menghasilkan *mortality rate* yang sama.[6]

Selain dapat menurunkan NTCP, *radioprotector* juga dapat bersifat menurunkan TCP dan mempunyai toksisitas intrinsik. Jadi meskipun radioprotektor menurunkan toksisitas yang bermakna, agen kimia yang dapat menyebabkan toksisitas signifikan tidak dapat diberikan. Cysteine juga mempunyai efek toksis pada dosis radioprotektor seperti mual dan muntah. Penelitian oleh *The Walter Reed Army Research Institute* (Angkatan Bersenjata Amerika Serikat) menunjukkan bahwa efek toksis cysteamine dapat diminimalkan dengan memberikan fosfat (seperti pada cytapos dan amifostine) sehingga meningkatkan efek protektif. Amifostine (WR-2721) ini memiliki DRF 1,8/2,7 untuk gastrointestinal/hematopoietik dan digunakan astronot dalam perjalanannya ke bulan.[6,8] Agen radioprotektor yang kita kenal saat ini diklasifikasikan menjadi tiga kategori berdasarkan mekanisme kerjanya yaitu proteksi, *mitigation*, dan terapi.[5]

Proteksi

Amifostine

Sifat sitotoksik radiasi pengion dihasilkan dari terbentuknya radikal bebas yang menyebabkan DNA *strand breaks* dan kematian *mitotic*. Radioprotektor yang bekerja melalui mekanisme *scavenging* radikal bebas disebut kategori proteksi. Radioprotektor ini bekerja pada saat terbentuknya radikal bebas atau pada saat *immediate*. Amifostin, radioprotektor pertama pada golongan ini, merupakan *prodrug* mengandung thiol yang diakumulasikan pada ginjal dan kelenjar saliva. Amifostine memerlukan defosforilasi dengan enzim alkali fosfatase menjadi bentuk aktif thiol. Amifostine ini bekerja melalui beberapa mekanisme yaitu: 1. *Scavenging* radikal bebas[7],

Tabel 1. Dosis toleransi dan nilai α/β ratio untuk kerusakan organ akut dan lanjut pada manusia

Organ	Endpoint	Time to Manifestation	α/β Ratio (Gy)	Tolerance dose for total volume	Organ	Endpoint	Time to Manifestation	α/β Ratio (Gy)	Tolerance dose for total volume
Cartilage, growing	Growth arrest	Next growth spurt	6	20	Urinary bladder	Cystitis	During RT	10	20-35
						Shrinkage, ulceration	Years-decades Months-years	5-10	50
					Urethra	Stricture			60-70
Cartilage, adult	Necrosis	Months-year		70	Larynx	Oedema	During RT		45
						Chronic oedema, necrosis	Months	2-4	70
Bone, adult	Osteoradionecrosis	Years-decades	60	Mandible 40-50	Lung	Pneumonitis	2-6 weeks	5	12-14
						Pneumonitis	4-6 weeks	5	45
						Fibrosis	6 months-2 years	4	
Connective tissue	Fibrosis	9 months-years	2	60	Testis	Permanent sterility	Weeks-months		1.5
Cappilaries	Capillary changes/loss	6 months-years	3	60	Ovary	Permanent sterility	Weeks-months		2.5
Large vessel	Wall changes, stenosis	Years		70	Uterus	Atrophy	Months-years		100
Heart	ECG-changes, arytmia	During RT		20	Vagina	Mucositis	During RT		30
						Ulcer, fibrosis	Months-years		50
	Cardiomyopathy (pericarditis)	Months-years	3	40					
Skin	Erythema	During RT	9-10		Breast, child	Growth arrest	At puberty		10
	Dry radiodermatitis	During RT	10	40 (100 cm2)					
	Moist radiodermatitis	During RT	10	60 (100 cm2)					
	Gangrene, ulcer		3	55 (100 cm2)					
Hair follicle	Hair loss	During RT (4^{th} week)	7	40	Breast, adult	Fibrosis/atrophy	Years	2-3	60
Sebaceous gland	Dry skin	During RT (2^{nd} week)		12	Adrenal glands	Loos of function	Months-years		90
Perspiratory glands	Dry skin, loss of transpiration	During RT (4^{th} week)		30-40	Pituitary glands	Growth hormone deficit	Months-years		18-24
Oral mucosa	Ulcerative mucositis	During RT (2^{nd} to 3^{rd} week)	10	20	Cerebrum, child	Somnolence syndrome	During-post RT		24
	Atrophy/fibrosis			60-70					
Salivary glands	Transient loss of function – xerostomia	During RT (2^{nd} week)		10-20	Cerebrum, adult	Necrosis	Months-years		55
	Permanent loss of function – xerostomia	Continous development from early response	3	25					
Oesophagus	Dysphagia			40-45	Spinal cord	Lhermitte syndrome	Weeks-years		35
	Ulcer-fistula	During RT-months		55					
Stomach	Atony	During RT		20	Cervical/thoracic	Radiation myelopathy	6 months-2 years	2	55
	Ulcer	Months	4	50					
Small intestine	Malabsorbsi	During RT	8	30	Thoracic/lumbar	Radiation myelopathy	6 months-2 years	2	55
	Ulcer/obstruction	Months	4	40					
Large intestine	Diarrhoea, pain	During-post RT		10-20	Peripheral nerves	Functional impairement	Months-years		60
	Ulcer/obstruction	Months-years		45					
Rectum	Proctitis	During RT		50	Eye lens	Cataract	Months-years	1-2	5
	Chronic inflammation, ulcer	Months-years	5	60					
Liver	Veno-occlusive disease	2-3 weeks		30	Lachrymal system	Dry eye, ulceration	Weeks-months	3	40
	Fibrosis	Months-years	1		Retina	Retinopathy	Weeks-months		45
Biliary tract	Stenosis/stricture	Months-years			Optic nerve	Neuropathy	Months-years	2	55
Pancreas	Fibrosis	Months-years		50-60	Chiasma opticum	Loos of vision	Months-years	2	55
Kidney	Nephropathy	9 months-years	2	20	Conjuctiva	Kerato-conjuctivitis	During-post RT		50
Ureter	Stricture	2 years		60-70	Ear	Serous otitis	During-post RT		30
						Inner ear injury	During RT Plus months		30

2. donasi atom hydrogen, 3. Induksi hipoksia intraseluler dengan autooxidasi, 4. Induksi mnSOD2.[8,9]

Pada penelitian fase III dengan 303 pasien mendapatkan post operasi (50-60 Gy) maupun radiasi definitif (66-70 Gy). Kriteria inklusi penelitian ini adalah kedua parotis (volume >75%) mendapatkan radiasi. Amifostine yang diberikan sebesar 200 mg/m^2/hari 15-30 menit sebelum radiasi. Insiden xerostomia grade 2 keatas 1 tahun pasca radiasi sebesar 34% dibandingkan 56% pada yang tidak mendapatkan amifostine (p=0.002). Produksi saliva *unstimulated* > 0.1 g lebih besar pada yang mendapat amifostine (72% vs 49%, p=0.003). Dua tahun setelah radiasi keuntungan pemberian amifostine menurun menjadi 19% vs 36%, p=0.05. Toksisitas berat akibat amifostine muncul < 10% pasien yaitu mual, muntah, dan hipotensi transien. Seperlima pasien tidak melanjutkan amifostine karena toksisitasnya.[10] Dengan dosis amifostine yang sama, Buentzel dkk gagal menunjukkan efek protektif pada pasien kanker kepala leher yang mendapat kemoradiasi. Hal ini mungkin disebabkan oleh dosis yang tidak adekuat.[11] Anne dkk menunjukkan bahwa efektivitas amifostine subkutan dibandingkan intravena sama-sama menurunkan insiden xerostomia akut, namun respon berupa *late xerostomia* adalah *intermediate* antara amifostine intravena dan tanpa amifostine.[12] Pemberian secara subkutan menurunkan insiden nausea, muntah, dan hipotensi namun meningkatkan toksisitas kulit seperti eritema multiformis, sindroma steven johnson, dan nekrolisis epidermal toksis (13% pada penelitian ini atau 6-9/10.000).[12,13] Namun dengan peningkatan kewaspadaan dokter, tata laksana yang sesuai, monitor sebelum pemberian amifostine, intervensi dini atau diskontinyu pemberian amifostine bila reaksi yang tidak berada pada lokasi injeksi dapat menurunkan reaksi kulit dan meningkatkan keamanan amifostine.[14]

Penelitian pada kanker serviks menunjukkan bahwa pemberian amifostine pada kemoradiasi memberikan manfaat antara lain: penundaan terapi dan tidak ada pasien yang mengalami toksisitas hematologi grade 3. Trombositopenia grade 2 dijumpai pada 10 pasien dari 35 pasien sedangkan toksisitas genitourinary dan gastrointestinal muncul pada 5 dan 9 dari 35 pasien. Penelitian dengan jumlah sampel yang besar diperlukan untuk konfirmasi hasil penelitian ini.[15] Penelitian lain dengan kelompok kontrol menunjukkan bahwa amifostine menurunkan toksisitas pada usus maupun buli. Namun penelitian ini menggunakan jumlah sampel yang kecil.[16]

Penelitian fase III pada kanker paru bukan sel kecil yang mendapatkan amifostine dibanding tanpa amifostine dan induksi kemoterapi paclitaxel-carboplatin dilanjutkan dengan kemoradiasi. Pasien yang mendapatkan amifostine dilaporkan menunjukkan reduksi nyeri setelah kemoradiasi dibandingkan tanpa amifostine. Pasien yang mendapatkan amifostine juga sedikit yang mengalami gangguan menelan dan penurunan berat badan. Namun berdasarkan penilaian dokter terhadap disfagia, tidak berbeda bermakna diantara kelompok.[17,18] Meta-analisis yang dilakukan oleh Mell dkk menunjukkan bahwa pemberian amifostine pada pasien kanker paru bukan sel kecil yang menjalani radiasi dengan maupun tanpa kemoterapi tidak mempengaruhi respon tumor dibandingkan dengan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa amifostine tidak memproteksi tumor terhadap radiasi.[19] Keadaan ini disebabkan oleh karena kecepatan masuknya amifostine kedalam tumor, oksigenasi relatif, pH, kadar alkali fosfatase pada tumor lebih rendah dibandingkan jaringan sehat. Sehingga sebaiknya radiasi dimulai tidak lebih dari 15 menit setelah pemberian amifostine.[20]

Beberapa peneliti berpendapat bahwa amifostine dapat menurunkan kesintasan akibat dari proteksi tumor. Namun penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa tidak ada bukti amifostine melemahkan efek radiasi. US-FDA menyetujui penggunaan amifostine untuk xerostomia dengan radioterapi saja pada kanker kepala leher yang menempatkan kelenjar parotis sebagai *organ at risk*. Pada kondisi kemoradiasi, amifostine disarankan penggunaannya namun belum mempunyai bukti level. Penggunaan amifostine pada IMRT masih belum diketahui. Namun proteksi amifostine terhadap kelenjar saliva pada radiasi kanker kepala leher teknik konvensional memiliki efektivitas yang setara dengan IMRT apabila dosis rata-rata yang diterima kelenjar parotis < 40,6 Gy.[21]

Meta-analisis terhadap 14 *randomized control trial* (RCT) yang melibatkan 1.451 pasien yang membandingkan antara RT dan RT plus amifostine pada terapi kanker. Hasil penelitian ini adalah amifostine secara bermakna menurunkan resiko mukositis (odds ratio [OR], 0.37; 95%[CI], 0.29–0.48; $p < 0.00001$), esophagitis (OR, 0.38; CI, 0.26–0.54; $p < 0.00001$), *acute xerostomia* (OR, 0.24; CI, 0.15–0.36; $p < 0.00001$), *late xerostomia* (OR, 0.33; CI, 0.21– 0.51; $p < 0.00001$), dysphagia (OR, 0.26; CI, 0.07– 0.92; $p = 0.04$), *acute pneumonitis* (OR, 0.15; CI, 0.07– 0.31; $p < 0.00001$) and cystitis (OR, 0.17; CI, 0.09–0.32; $p < 0.00001$). Tidak ada perbedaan yang bermakna pada *respon rate* diantara kedua kelompok. Namun, *complete response rate* lebih superior pada pasien yang mendapat amifostine (OR, 1.81; CI, 1.10 –2.96; $p= 0.02$).[22]

Selenium

Selenium, berdasarkan penelitian eksperimental dan klinik, telah diketahui mempunyai efek sitoprotektif dengan cara meningkatkan biosintesis glutathione peroxidase dan thioreduxin reductase isoenzymes. Muecke dkk melakukan penelitian pada pasien dengan kanker serviks dan uterus yang telah menjalani operasi. Kadar selenium dalam darah diperiksa setelah operasi, selama radiasi, setelah radiasi. Pada pasien dengan kadar selenium darah kurang dari 84µg/L diberikan suplementasi

selenium selama radiasi 500 mg/hari dan dihari tidak diradiasi diberikan 300 mg atau tidak mendapatkan suplementasi sama sekali. Terdapat 81 pasien mengikuti penelitian ini dengan 39 pasien kelompok selenium. Kadar selenium dikedua kelompok sama pada saat awal dan kadar selenium lebih tinggi pada kelompok selenium setelah radiasi. Insiden diare menurut NCI CTC grade ≥ 2 pada kelompok selenium lebih rendah (20.5% vs 44.5%, p=0.04). Status performans dan kualitas hidup tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok. *Disease free survival* dan *overall survival* pada kedua kelompok tidak terdapat perbedaan bermakna. Penelitian prospektif ini membuktikan keuntungan pemberian selenium dengan tanpa mengganggu kerja radiasi.[23]

Zinc

Zinc, komponen katalisator lebih dari 300 enzim dan trace elemen esensial untuk sistem imun, mempunyai efek antioksidan dengan menginduksi pembentukan metallothionein (MT) yang protektif terhadap radikal bebas. Zinc juga mempunyai efek menjaga integritas mukosa dan meningkatkan pertumbuhan sel. Ertekin dkk menunjukkan bahwa pemberian suplementasi zinc, onset dan keparahan mukositis lebih minimal pada kanker kepala leher yang mendapat radiasi dibandingkan kelompok placebo.[24] Lin dkk juga melakukan penelitian dengan pasien kanker kepala leher yang diberi suplementasi zinc dengan dosis standar dibandingkan dengan kontrol (1:1). Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian zinc dapat menurunkan derajat keparahan dan menunda terjadinya mukositis dan dermatitis. Namun dampak terhadap pertumbuhan tumor dan kesintasan hidup pasien masih dalam tahap penelitian.[25]

Superoxide Dismutase

Superoxide dismutase (SOD) merupakan salah satu strategi untuk membatasi kerusakan oksidatif. Pada kondisi patologis yang didasari oleh peningkatan produksi oksidan maupun respon inflamasi, SOD mempunyai peranan dalam terapi. SOD dapat menurunkan keparahan *radiation-induced intestinal/lung injury* pada hewan coba melalui penurunan stress oksidatif. Selain itu, pemberian SOD tidak memberikan toksisitas pada hewan coba.[26-28]

Melatonin

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) adalah hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pineal yang berfungsi sebagai kontrol sikardian. Konsentrasi melatonin ini menurun pada siang hari dan meningkat pada malam hari. Melatonin merupakan antioksidan yang potensial baik secara langsung maupun tak langsung. Pada penelitian in vitro menunjukkan bahwa melatonin 5 kali dan 14 kali lebih poten dibandingkan glutathione dan manitol. Melatonin dilaporkan meningkatkan beberapa aktivitas antioksidan yang penting seperti superoxide dismutase dan glutathione peroxidase dan menurunkan NO synthase. Disamping dapat berfungsi sebagai radioprotektor, melatonin juga dapat berfungsi sebagai terapi antikanker dengan meningkatkan efektivitas radiasi maupun kemoterapi. Sehingga melatonin dapat meningkatkan rasio terapi pengobatan kanker. Melatonin tidak memberikan efek samping yang serius pada dosis pemberian 1 g selama 30 hari. Masih diperlukan penelitian lanjutan penggunaan melatonin terutama dosis optimal yang akan diberikan.[29,30]

Mitigation

Pemberian agen farmakologi yang dapat meminimalkan kerusakan akibat paparan radiasi adalah salah satu pendekatan dalam tatalaksana toksisitas akibat radiasi. Strategi ini berlawanan dengan mekanisme klasik *scavenging* radikal bebas. Mekanisme kerjanya antara lain meningkatkan proliferasi sel epithelial. Obat ini bekerja pada lesi early dimana pada saat itu terjadi depopulasi sel epithelial. Obat yang pertama berkembang pada kategori ini adalah palifermin.

Palifermin

Palifermin merupakan *rHu keratinocyte growth factor family* (FGF-7) yang menstimulasi proliferasi dan diferensiasi pada jaringan epitelial meliputi mukosa saluran cerna, kelenjar saliva, pneumosit tipe II.[31,32] Palifermin mengatur mekanisme sitoprotektif yg dimediasi oleh glutathione intrinsik. Penelitian preklinik membuktikan bahwa palifermin meningkatkan ketahanan mukosa terhadap radiasi, preservasi produksi saliva, menurunkan derajat keparahan dan durasi pneumonitis, fibrosis pulmoner, dan menurunkan efek akut maupun *late* pada mukosa buli.[31,33-36] Penelitian pada pasien dengan limfoma non hodgkin yang mendapat ablasi sumsum tulang dengan TBI 12 Gy/1,5 Gy perfraksi 2 kali sehari. Pemberian palifermin 60 mcg/kgBB perhari tiga kali. Palifermin secara signifikan menurunkan mukositis grade 3-4 dari 90% menjadi 60% dan menurukan durasi dari 10,4 hari pada placebo menjadi 3,7 hari. Toksisitas paling sering pada obat ini adalah eritema pada wajah (50%) dan tidak membatasi dosis yang diberikan. Pada penelitian ini tidak ada bukti penurunan *outcome* terapi pada pasien yang mendapat terapi palifermin.[5] Pada penelitian fase II dengan 100 pasien mendapatkan kemoradiasi dosis konvensional dan *accelerated hyperfractionated* (hiperfraksi dipercepat) 1.25 Gy 2 kali sehari. Palifermin dibanding placebo 1:2 dengan dosis palifermin 60 mcg/kgBB. Palifermin diberikan sebelum inisiasi radiasi kemudian tiap hari jumat dan diteruskan hingga 1-2 minggu paska radiasi. Palifermin tidak menurunkan insidens ataupun durasi toksisitas mukosa atau saliva namun pada pasien

hiperfraksinasi dipercepat menunjukkan perbaikan durasi maupun keparahan mukositis. Kurangnya efektivitas ini disebabkan karena dosis radiasi yang diberikan pada penelitian ini lebih besar yaitu 70 Gy bila dibandingkan dengan penelitian *total body irradiation* (TBI) 12 Gy.[5]

Penelitian fase III pada 188 pasien kanker kepala leher inoperable yang mendapat kemoradiasi (70 Gy/2 Gy perfraksi dan cisplatin 100 mg/m2 per 3 minggu). Penelitian ini membandingkan insiden mukositis oral grade ¾ dan xerostomia menggunakan CTCAE v.3.0 pada pasien yang diberi palifermin (180 mcg/kg) atau plasebo pada 3 hari sebelum radiasi kemudian tiap minggu selama 7 minggu. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa palifermin mengurangi median onset (dari 35 hari menjadi 47 hari) dan median durasi mukositis (dari 26 hari menjadi 5 hari). Palifermin juga menurunkan insiden xerostomia grade 2 dari 80% menjadi 66%. Tidak ada perbedaan dalam hal kesintasan pada kedua perlakuan ini. Toksisitas yang terjadi antara lain *rash* (9% palifermin vs 2% placebo), *dysgeusia* (5% palifermin vs 1% placebo), dan *flushing* (5% palifermin vs 0% placebo).[5]

Epidermal Growth Factor

Faktor pertumbuhan seperti rHuEGF juga menurunkan insiden mukositis berat pada pasien kanker kepala leher yang mendapat kemoradiasi atau radiasi postoperatif. Respon reduksi mukositis setelah pemberian EGF 50 µg sebesar 63% dibanding placebo 34% (p=0.022).[37]

Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

Berbeda dengan rHu EGF, *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM CSF) bekerja secara tidak langsung terhadap mukositis dengan menurunkan komplikasi akibat pertumbuhan berlebihan flora normal seperti bakteri dan jamur yang dapat memperburuk keadaan mukositis. Namun penelitian prospektif *double blind placebo controlled* fase III RTOG 99-01 menunjukkan tidak adanya efek yang bermakna setelah pemberian GM CSF subkutan terhadap mukositis pada pasien kanker kepala leher yang mendapat radiasi kuratif.[38]

Pravastatin

Komplikasi intestinal lanjut yang disebabkan oleh radiasi berhubungan dengan akumulasi mediator *fibrogenic connective tissue growth factor* (CTGF) terutama fibroblas, myofibroblas, sel otot polos, sel endotel, dan matriks ekstraseluler. Deposit CTGF telah dibuktikan dapat meningkatkan fibrosis pada jaringan normal. Jadi hambatan pembentukan CTGF dapat menurunkan fibrosis melalui terapi antifibrogenik. Pravastatin dapat menghambat fibrosis melalui hambatan rho kinase yang meregulasi CTGF. Pada penelitian eksperimental dengan hewan, pravastatin mampu melindungi jaringan normal tanpa mengganggu efek radiasi.[39]

Terapi

Baik radioprotektor maupun radiation mitigator sama-sama didesain untuk meminimalkan resiko kematian klonogenik sel normal. Telah diketahui bahwa radiasi pada kepala leher juga menyebabkan rilisnya mediator seperti IL-1, IL-6, TNF-α yang berperan dalam gangguan mukosa. Pertumbuhan flora seperti bakteri dan jamur yang berlebihan juga ikut berperan dalam terjadinya gangguan mukosa secara sekunder. Radioprotektor dalam kelompok ini berperan melalui hambatan proses sekunder yang terjadi. Obat-obatan kelompok ini diberikan setelah terjadi morbiditas akibat radiasi.[5]

Sukralfat

Sukralfat, digunakan pada terapi ulkus peptikum, memberikan proteksi pada jaringan yang ulserasi dengan jalan berikatan dengan protein yang terekspose pada sel yang rusak. Sukralfat juga menstimulasi produksi mukus, mitosis, dan migrasi sel.[5] Penelitian pada pasien kanker prostat yang mendapat radiasi definitif, diberikan sukralfat oral 3 g atau placebo (143 pasien kelompok sukralfat dan 155 kelompok placebo). Hasil penelitiaan ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan diantara kelompok sukralfat dan placebo dalam hal toksisitas rektum lanjut (28% vs 22%, p=0.23), *rectal bleeding* (17% vs 23%, p=0.18), *bowel frequency*, *mucous discharge*, dan inkontinensia alvi.[40] Beberapa penelitian menggunakan sukralfat telah dilakukan, namun belum ada data yang menunjukkan keuntungannya.[41,42]

Benzydamine

NSAID dengan sifat antibakteri merupakan inhibitor yang potensial terhadap TNF-α. Sitokin proinflamasi ini mengalami upregulasi pada jaringan mukosa dengan kadar puncak setelah radiasi dosis total 20 Gy. Kemampuan benzydamine untuk mengurangi mukositis selama radiasi kepala dan leher telah dicobakan dengan penelitian acak berganda dengan placebo sebagai kontrol. Pada penelitian ini 30% pasien mengalami reduksi eritema dan ulserasi terutama pada dosis > 25 Gy. Sepertiga dari pasien benzydamine tidak mengalami ulkus mukosa sama sekali dibandingkan pada kelompok placebo yang hanya 18%. Tidak ada perbedaan yang bermakna pada nyeri pada pasien yang mengalami mukositis yang mendapatkan benzydamine. Benzydamine tidak efektif dalam mengatasi nyeri pada saat makan dan penurunan berat badan pada kedua kelompok. Walaupun dalam penelitian ini disebutkan bahwa benzydamine mencegah mukositis, namum hasil penelitian ini tidak konklusif.[5] Obat antiinflamasi seperti dexametason juga dapat menurunkan kadar mediator proinflamasi

pada percobaan dengan hewan, namun dapat terjadi *rebound* bila dexametason dihentikan.[43]

Thalidomite

Penggunaan antisitokain seperti thalidomite pada pasien kanker paru bukan sel kecil yang mendapatkan radiasi menimbulkan efek toksik yaitu terjadi trombosis pada 6 pasien dengan 2 pasien trombosis berat. Sehingga penelitian ini tidak dilanjutkan lagi karena efek toksis yang berat.[44] Penggunaan anti-TNF telah terbukti pada mencit dalam menurukan permeabilitas dan adesi leukosit sawar darah otak.[45] Efek curcumin yang diberikan secara intragaster maupun intraperitoneal dan diberikan 5 hari sebelum dan/atau setelah radiasi pada mencit telah terbukti dapat menurunkan toksisitas kulit. Mekanisme kerja curcumin adalah dengan downregulasi baik sitokin inflamasi maupun fibrogenik.[46]

Iseganan

Eksaserbasi flora oral terjadi pada proses inflamasi ketika terjadi gangguan integritas mukosa. Infeksi sekunder dapat memperpanjang mukositis. Protegrin merupakan peptide yang memiliki aktivitas antimikroba spectrum luas. Iseganan merupakan analog sintetik dari kelas ini dapat menurunkan stomatitis ulseratif, nyeri telan, dan kesulitan menelan pada pasien yang mendapat kemoterapi. Troti dkk melakukan penelitian fase III pada pasien yang mendapatkan dosis radiasi minimal 60 Gy, 40% dari seluruh pasien menerima kemoterapi konkuren.[47] Penelitian ini terdiri dari tiga kelompok yaitu iseganan plus *standart oral care* (SOC), placebo plus SOC, dan SOC. Efek Iseganan dan placebo terhadap terjadinya mukositis oral ekuivalen, namun kedua kelompok ini lebih superior dibandingkan dengan SOC saja. Dua pertiga pasien dikedua kelompok terjadi mukositis confluent dibandingkan 79% pada kelompok yang mendapatkan *supportive oral care* saja (p=0.02). Hanya 2% yang hanya mendapat *oral care* tidak terjadi reaksi mukosa dibandingkan dengan 9% pada iseganan dan placebo (p=0.04). Nyeri mulut dan kesulitan menelan pada kelompok iseganan maupun placebo lebih rendah daripada SOC saja. Jadi pemberian antimikroba tidak memberikan keuntungan terhadap oral mukositis.[47] Hal ini disebabkan karena mikroorganisme tidak mempunyai peran kritis terhadap terjadinya mukositis oral. Terbukti dengan pemberian antimikroba selektif *aerobic gram negative bacteria* (Polymixin E, Tobramycin, Amphotericin) untuk mengeliminasi flora normal tidak dapat menurunkan mukositis pada radiasi kanker kepala leher.[48]

Balsalazine

Balsalazine, golongan 5-ASA, merupakan inhibitor yang poten terhadap sintesis dan rilis mediator proinflamasi seperti *nitric oxide, leukotrienes, tromboxanes, platelet activating factor*, menghambat fungsi sel NK, mast, neutrofil dan limfosit mukosa. Penelitian awal mengenai balsalazine pada kanker prostat yang mendapatkan radiasi menunjukkan bahwa balsalazine dapat mencegah proktitis secara bermakna (indeks proktitis, pada grup balsalazine 35.3 dan placebo 74.1, p=0.04).[49]

Escelentoside (EsA)

Obat ini berasal dari herbal china *phytolaccta esculenta*, mempunyai efek antiinflamasi. Agen ini telah diujikan secara in vivo maupun in vitro dapat menghambat mediator inflamasi seperti IL-1, TGF beta, TNF, MCP-1. Pada penelitian ini, EsA dapat menurunkan toksisitas kulit pada mencit.[50]

Glutamine

Glutamine, salah satu asam amino yang berperan dalam metabolism nitrogen dan meningkatkan imunologi, telah terbukti dapat menurunkan derajat keparahan mukositis, meningkatkan pertumbuhan mukosa, dan mencegah translokasi bakteri pada penelitian hewan. Algara dkk melaporkan bahwa pemberian glutamine 10 g tiap 8 jam pada pasien kanker paru yang mendapatkan kemoradiasi berperan dalam pencegahan esofagitis. Namun, penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk menyimpulkan efek pemberian glutamine.[51]

Ringkasan

Respon radiasi pada jaringan atau organ bergantung pada sensitivitas sel, dosis, laju dosis, fraksinasi, ukuran lapangan radiasi, waktu observasi, kondisi stroma dan suplai vaskuler. Lesi atau cedera akibat radiasi berdasarkan waktu perkembangannya dibagi menjadi tiga kelompok yaitu: 1. *Immediate* (terbentuknya radikal bebas, terlepasnya ikatan molekul, dsb DNA), 2. *Early* (nekrosis progresif dan hilangnya sel yang radiosensitif), 3. *Delayed* (Atrofi sel epitelial, fibrosis jaringan stromal, kerusakan pembuluh darah).

Berbagai macam agen farmakologi yang digunakan sebagai radioprotektor telah berkembang sejak tahun 1948. Mekanisme kerja radioprotektor adalah melalui *scavenging* radikal bebas, stimulasi proliferasi sel epitelial, dan menghambat rilis mediator inflamasi dan antimikroba. Beberapa dari radioprotektor ini telah terbukti dapat melindungi jaringan sehat tanpa menurunkan kontrol lokal. Radioprotektor tersebut antara lain amifostine, selenium, zinc, palifermin, rHu EGF, benzydamine, dan balsalazine. Radioprotektor yang masih dalam penelitian adalah superoxide dismuthase, melatonin, pravastatin, curcumin, glutamine, escelentoside. Sedangkan yang tidak bermanfaat untuk mengurangi toksisitas radiasi antara lain GM CSF, sukralfat, thalidomite, iseganan, dan obat antiinfektif.

Daftar Pustaka

1. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. The discipline of radiation oncology. In: Perez CA, Brady LW, editors Principles and practice of radiation oncology, 5th ed. Philadephia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008
2. Fajardo LF, Berthrong M, Anderson RE. Overview of radiation injury in organ and tissue. Radiation pathology. Hongkong: Oxford University Press; 2001
3. Dorr W. Acute radiation effect in normal tissue: translational aspect of biological research. Front Radiat Ther Oncol 2002; 37: 1–8
4. Small W, Woloschak GE. Radiation toxicity: a practical guide. United Stated of America: Springer Science; 2006
5. Brizel DM. Chemical modifiers of radiation response. In: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008
6. Hall EJ, Giaccia AJ. Radioprotectors in radiobiology for the radiologist 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006
7. Dorr W. Pathogenesis of normal-tissue side-effect. Basic Clinical Radiobiology 4th ed. UK: MPG, 2009
8. Beer KT. Aminofostine: basic principles and clinical practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004**;** Suppl:S60
9. Grdina DJ, Murley JS, Kataoka Y, et al. Amifostine induces antioxidant enzymatic activity in normal tissue and a transplantable tumor that can affect radiation response. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(3): 886–896
10. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head and neck cancer: 2-year follow up of a prospective randomized, phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(4): 985–990
11. Buentzel J, Micke O, Adamietz IA, et al. Intravenous amifostine during chemoradiotherapy for head and neck cancer: a randomized placebo-controlled phase III study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(3): 684–691
12. Anne PR, Machtay M, Rosenthal D. A phase II trial of subcutaneus amifostine and radiation therapy in patients with head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67(2): 445–452
13. Valeyrie-Allanore L, Poulalhon N, Fagot JP, et al. Stevens–johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis induced by amifostine during head and neck radiotherapy. Radiother Oncol 2008;87: 300–303
14. Boccia R, Anne PR, Bourhis J, et al. Assessment and management of cutaneus reaction with amifostine administration: finding of the ethyol (amifostine) cutaneus treatment advisory panel (ECTAP). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(1):302–309
15. Antonadou D, Komi P, Patridis A. Amifostine protects from acute toxicity patients with cancer of the cervix treated with radiochemotherapy. Radiother Oncol 2000;32 Suppl:S31
16. Leonard CE, Shapiro H, Henkenberns P, et al. Amifostine used as a normal tissue protectant in patients receiving pelvic radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63 Suppl:S2
17. Sarna L, Swann S, Langer C, et al. Clinical meaningful differences in patient-reported outcomes with amifostine in combination with chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of RTOG 9801. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72(5):1378–1384
18. Wei X, Komaki P, Allen P.K, et al. Effects of amifostine on acute and late toxicity of radiotherapy and concurrent chemotherapy for local advanced non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69 Suppl**:**S3
19. Mell LK, Malik R, Komaki R, et al. Effect of amifostine on response rates in locally advanced non-small-cell lung cancer patients treated on randomized controlled trials: a meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68(1):111–118
20. Kouloulias VE, Kouvaris JR, Kokakis JD, et al. Impact on cytoprotective efficacy of intermediate interval between amifostine administration and radiotherapy: a retrospective analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59(4):1148–1156
21. Munter MW, Hoffner S, Hof H, et al. Changes in salivary gland function after radiotherapy of head and neck tumors measured by quantitative pertechnetate scintigraphy: comparison of intensity modulated radiotherapy and conventional radiation therapy with and without amifostine. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67(3):651–659
22. Sasse AD, Clark L, Sasse EC, et al. Amifostine reduces side effect and improves complete response rate during radiotherapy: result of metaanalysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(3):784–791
23. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, et al. Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010:1–8. In press
24. Ertekin MV, Koc M, Karslioglu I, et al. Zinc Sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58(1):167–174
25. Lin L, Que J, Lin LK, et al. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head and neck cancers; a double-blind, randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(3):745–750
26. Kang SK, Rabbani ZN, Folz R, et al. Overexpression of extracellular superoxide dismutase protects mice from radiation-induced lung injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57(4):1056–1066
27. Molla M, Gironella M, Salas A, et al. Protective effect of superoxide dismutase in radiation induced inflammation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(4):1159–1166
28. Epperly MW, Liggitt D, Greenberg JS. Systemic intravenous (IV) as well as local administration of manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome (MnSOD-PL) displays no detectable toxicity while offering protection from irradiation-induced damage. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63 Suppl 2:S487

29. Vijyalaxmi, Reiter RJ, Tan DX, et al. Melatonin as a radioprotective agent: a review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59(3):639–653
30. Shirazi A, Ghobadi G, Ghazi-Khansari M. A Radiobiological review on melatonin: a novel radioprotector. J Radiat Rec 2007;48:263-272
31. Terry N, Brinkley J, Doig AJ, et al. Cellular kinetic of murine lung: model system to determine basis for radioprotector with keratinocyte growth factor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58(2):435–444
32. Dörr W, Spekl K, Farrel C. Amelioration of acute oral mucositis by keratinocyte growth factor: fractionated irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54(1):245–251
33. Dörr W, Reichel S, Spekl K. Effects of keratinocyte growth factor (palifermin) administration protocols on oral mucositis (mouse) induced by fractionated irradiation. Radiother Oncol 2005 75:99–105
34. Borges L, Rex KL, Wei P. A Protective Role for keratinocyte growth factor in a murine model chemotherapy and radiation-induced mucositis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66(1):254–262
35. Jaal J, Dörr W. Effect of Recombinan human keratinocyte growth factor (rHuKGF, palivermin) on radiation induced mouse urinary bladder dysfunction. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(2):528–533
36. Le Q, Kim H, Schneider C. Palifermin reduces severe oral mucositis in subjects with locally advanced head and neck cancer undergoing chemoradiotherapy Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72 Suppl 1:S1
37. Lee S, Wu H, Song S. The therapeutic effect of recombinant human epidermal growth factor (rhuEGF) on mucositis in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy with or without chemotherapy: a double-blind placebo-controlled prospective phase II multi-institutional clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72 Suppl 1:S1
38. Ryu JK, Swann S, LeVeqle F, et al. The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on radiation-induced mucositis in head and neck cancer patient: a double blind placebo-controlled prospective phase III study by Radiation Oncology Group 9901. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67(3):643–650
39. Haydont V, Gilliot O, Rivera S, et al. Succesful mitigation of delayed intestinal radiation injury using pravastatin is not associated with acute injury improvement or tumor protection. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68(5):1471–1482
40. Kneebone A, Mameghan H, Bolin T, et al. Effect of oral sucralfate on late rectal injury associated with radiotherapy for prostate cancer: a double blind, randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(4):1088–1097
41. Stellamans K, Lievens Y, lambin P, et al. Does sucralfate reduce early side effects of pelvic radiation? a double-blind randomized trial. Radiother Oncol 2002;65:105–108
42. O'Brien P, Franklin I, Poulsen M, et al. Acute symptoms, not rectally administered sucralfate, predict for late radiation proctitis: longer term follow-up of a phase III trial-Trans-Tasman Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54(2):442–449
43. Hong J, Chiang CS, Tsao CY, et al. Can thort-term administration of dexamethasone abrogate radiation-induced acute cytokine gene response in lung and modify subsequent molecular response? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(2):296–303
44. Anscher M, Garst J, Marks LB, et al. Assesing the ability of the antiangiogenic and anticytokine agent thalidomite to modulated radiation induced lung injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66(2):477–482
45. Wilson CM, Gaber W, Sabek OM, et al. Radiation-induced astrogliosis and blood brain barrier damage can be abrogated using anti-TNF treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(3):934–941
46. Okunieff P, Xu J, Hu D, et al. Curcumin protects against radiation-induced acute and chronic cutaneus toxicity in mice and decrease mRNA expression of inflammatory and fibrogenic cytokines. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(3):890–898
47. Troti A, Garden A, Warde P, et al. A Multinational, randomized phase III trial of iseganan HCL oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head and neck malignancy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58(3):674–681
48. Wijers OB, levendag PC, Harms E, et al. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo controlled double-blind randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50(2):343–352
49. Jahraus CD, Bettenhausen D, Malik U, et al. Prevention of acute radiation-induced proctosigmoiditis by balsalazine: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(5):1483–1487
50. Xiao Z, Su Y, Yang S, et al. Protective effect of esculentoside a on radiation-induced dermatitis and fibrosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(3):882–889
51. Algara M, Rodriguez N, Vinals P, et al. Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with glutamine: result of a pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(2):342–349

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Tinjauan Pustaka

Penggunaan Bifosfonat pada Kanker Metastasis Tulang

Hendrik[1]
1. Instalasi Radioterapi RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima 27 Agustus 2010
Disetujui 17 Desember 2010

Alamat Korespondensi:
Dr. H. Hendrik, MKes
Instalasi Radioterapi RSUD Dr. Moewardi, Surakarta
Jl. Kol. Sutarto No.132 Surakarta
Email:
erick_marx2005@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Bisfosfonat secara dramatis telah merubah penatalaksanaan penyakit tulang metastasis dengan mencegah terjadinya komplikasi pada tulang yang berhubungan dengan penyakit-penyakit kanker melalui penghambatan proses resorpsi tulang yang termediasi osteoklas. Penggunaan dan jenis bisfosfonat makin berkembang pesat bahkan pada saat ini data dari studi klinis mutakhir menunjukkan bahwa bisfosfonat dapat digunakan pada penderita *Cancer Treatment Induced Bone Loss* (CTIBL). Struktur kimia bisfosfonat sangat stabil, terdiri dari 2 kelompok gugus fosfat yang mengapit dan/ terikat pada atom karbon ("C"-*central*) dan dapat mengikat 2 buah gugus lainnya (pada posisi R1 dan R2), yang selanjutnya berfungsi untuk meningkatkan kekuatan afinitas senyawa bisfosfonat-nya terhadap kristal-kristal *hydroxyapatit* tulang dan juga berperan dalam menghambat terjadinya proses resorpsi tulang. Bisfosfonat memiliki beberapa mekanisme aksi berupa anti tumor, *apoptosis*, anti *angiogenik*, menghambat proses *adhesi* dan invasi sel tumor pada matriks tulang, dan anti pengeroposan tulang. Pilihan cara pemberian bisfosfonat harus menyesuaikan pada penentuan tujuan dan perhatian khusus pemberiannya, serta efek-efek samping obat yang dapat ditimbulkannya.
Kata kunci: Bisfosfonat, resorpsi, kanker

Bisphosphanate had dramatically changed the management of metastatic bone disease to prevent cancer-related skeletal complications by the inhibitions to osteoclast-mediated bone resorption process. The uses and types of bisphosphonates currently were developing even the current clinical study showed that bisphosphonates had an eficacy on Cancer Treatment Induced Bone Loss (CTIBL). The bisphosphonate's chemical structure was stable, consist of 2 phosphate groups that were linked to the carbon ("C"-central) and able to bind 2 other groups, thereby had a potency to increase its afinities to the bone hydroxyapatit crystals and also to inhibit the bone resorption process. Bisphosphonate had some mechanisms of action such as anti tumor effects, apoptosis, anti angiogenic effects, inhibition of tumor cell adhession and invasion of the extracelluler bone matrix, and anti bone-loss effects. The choice of administration route of bisphosphonate should be adjusted to the aim of dosing of bisphosphonates, its special concern and adverse event drugs.
***Key words**: Bisphosphonate, resorption, cancer*

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

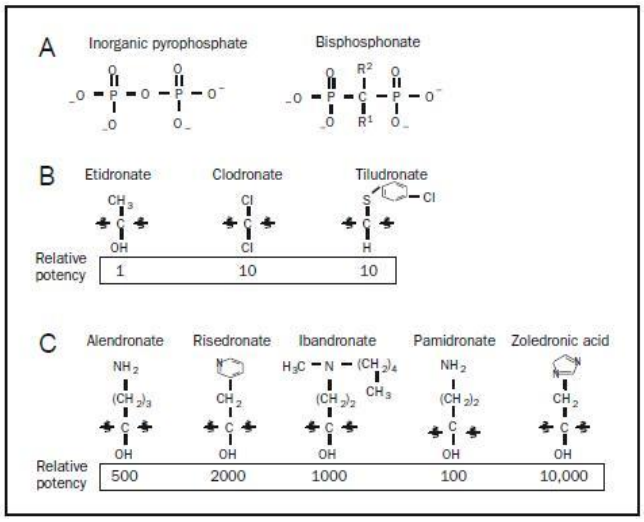
Dalam bidang onkologi, bisfosfonat secara dramatis telah merubah penatalaksanaan penyakit tulang metastasis[1] dan hingga saat ini masih menjadi agen anti resorpsi yang efektif untuk terapi berbagai penyakit dengan peningkatan aktivitas osteoklas, termasuk osteolisis yang berhubungan dengan tumor dan hiperkalsemia.[2] Bisfosfonat juga dapat mencegah, menurunkan dan/atau menghambat terjadinya komplikasi pada tulang yang berhubungan dengan penyakit kanker. Bisfosfonat secara efektif dapat menghambat proses resorpsi tulang yang termediasi osteoklas sehingga dapat digunakan sebagai pelindung tulang terhadap penyakit kanker metastasis (*metastatic bone diseases*/MBD).[2]

Penggunaan dan jenis bisfosfonat pada saat ini makin berkembang pesat, terutama dalam hal komposisi, potensi, *efikasi* (kemanfaatan klinis), dosis, cara pemberian, dan indikasinya.[2] Studi *efikasi* dan *safety* (keamanan) terakhir menunjukkan bahwa bisfosfonat dapat digunakan untuk pengobatan kehilangan massa tulang yang terinduksi oleh suatu terapi kanker (*Cancer Treatment Induced Bone Loss*/

CTIBL).[1-4] Tinjauan pustaka ini akan menyajikan data mengenai bukti langsung *efikasi* penggunaan bisfosfonat pada terapi tumor padat, khususnya penyakit MBD, dan pencegahan CTIBL, beserta aspek-aspek keamanannya.

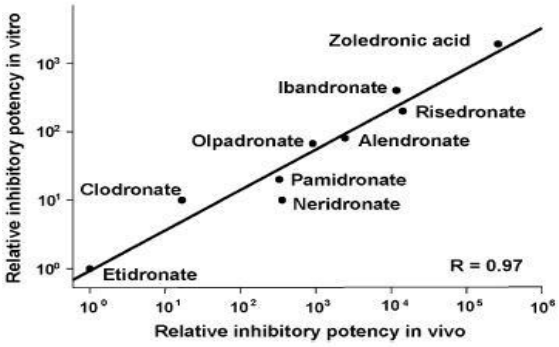
Struktur kimia bisfosfonat

Bisfosfonat merupakan senyawa kimia sintetik dan tidak bisa dihidrolisis (*nonhydrolizable*). Struktur kimianya stabil, mirip (*analogue*) dengan struktur kimia *pyrophosphate inorganic* (PPi), terdiri dari 2 kelompok gugus fosfat yang mengapit dan/atau terikat secara *esterifikasi* pada atom karbon ("C"-*central*) yang dapat mengikat maksimal 2 buah gugus *alkil* (pada posisi R1 dan R2).[3]



Gambar 1. Struktur bisfosfonat dan potensinya dalam penghambatan osteoklas. Dikutip dari kepustakaan[3]

Gugus atom karbon yang bersifat *non-hydrolizable* pada bisfosfonat tersebut merupakan inti utama senyawanya, sementara kedua kelompok gugus fosfat yang mengapit atom karbon merupakan pemelihara struktur senyawanya yang akan meningkatkan kekuatan afinitas senyawa bisfosfonat terhadap kristal-kristal *hydroxyapatit* tulang (yakni kalsium, fosfor, dan karbonat). Hampir semua struktur senyawa bisfosfonat generasi awal (seperti etidronate) dan mutakhir (seperti alendronate) memiliki kelompok (gugus) *hydroxyl* (OH) yang berada pada posisi R1 dan berfungsi untuk meningkatkan kemampuan senyawa bisfosfonat dalam mengikat ion kalsium (Ca^{2+}) secara kolektif melalui interaksi tersier antara kelompok (gugus) *hydroxyl* dan fosfat (yang ada pada senyawa bisfosfonat tersebut) dengan matriks tulang. Adanya tambahan kelompok (gugus) pada posisi R2 dari senyawa bisfosfonat tersebut ternyata berperan dalam penentu potensi suatu senyawa bisfosfonat primer untuk menghambat terjadinya proses resorpsi tulang.[3] Hal ini didukung suatu studi klinis mutakhir yang menunjukkan bahwa adanya suatu kelompok (gugus) nitrogen (N-Bisfosfonat) atau amino (Amino-Bisfosfonat) dapat meningkatkan potensi antiresorpsi suatu bisfosfonat sebesar 10 sampai dengan 10000 kalinya (**gambar 2**).[2]



Gambar 2. Potensi bisfosfonat secara *in vivo* sebanding dengan potensi *in vitro*nya. Perbedaan struktur bisfosfonat memiliki pengaruh yang kuat terhadap potensinya. Dikutip dari kepustakaan[2]

Gambaran secara sederhana struktur kimia senyawa bisfosfonat adalah dapat mengikat atau memiliki afinitas yang tinggi terhadap ion-ion logam/metal yang *divalent* (seperti ion kalsium), permukaan mineral tulang (di tempat proses *remodelling* tulang yang sedang aktif atau yang sedang mengalami resorpsi osteoklas), dan kristal-kristal *hydroxyapatit* (yang akan menghambat penghancuran kristal-kristalnya),[3-5] sehingga dapat menekan terjadinya resorpsi, menjadikan keadaan sitotoksik pada osteoklas, dan membatasi terjadi *apoptosis* osteoblas dan osteosit (walaupun studi-studi klinis yang menunjukkan mekanisme-mekanismenya tersebut masih belum jelas).[5]

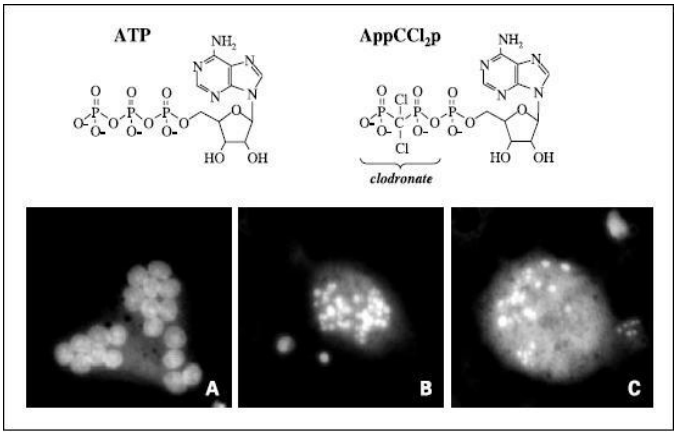
Beberapa aspek farmakokinetik dari senyawa bisfosfonat di antaranya adalah senyawanya sangat *hidrofilik* (mudah larut di dalam air) dan *nonlipophilic* (tidak larut dalam lemak/*lipophobic*), sangat buruk absorbsinya di saluran cerna setelah pemberian secara oral (yakni < 1% absorbsinya[3,6] sehingga harus diberikan dalam keadaan perut kosong dengan dibarengi 2 gelas air putih dalam posisi tubuh yang tegak selama 30 menit[6]), hanya 50% dari obatnya yang terabsorbsi (dan secara selektif juga tertahan di tulang, dan sisa metabolitnya dieliminasikan hanya melalui urin tanpa dimetabolisme dahulu.[3] Ambilan dan penahanan metabolitnya tergantung dari fungsi ginjal, resorpsi tulang, ketersediaan tempat ikatan senyawa dan potensi bisfosfonat pada matriks tulang, dan mudahnya pendeteksian pada banyak jaringan tubuh (termasuk aliran darah dan urin) dari pejamunya.[3] Zat aktif senyawa bisfosfonat mudah menghilang dari sirkulasi darah.[3] Pemberian bisfosfonat akan menimbulkan pengeluaran *cytokine* yang dapat menyebabkan terjadinya proses inflamasi di antaranya berupa terjadinya esofagitis, *refluks* esofagus, *ulseratif* saluran cerna, dan diare bila bisfosfonat diberikan

secara oral dan menyebabkan terjadinya *flu like syndrome*, atralgia, mialgia, dan nyeri kepala bila bisfosfonat diberikan secara intravena.[3]

Mekanisme aksi bisfosfonat

Gambaran struktur farmakologi semua bisfosfonat yang penting adalah menunjukkan afinitas yang tinggi dan ekstrim terhadap konsentrasi mineral pada seluruh tulang sehingga dapat dijadikan sebagai terapi kelainan tulang yang ditandai dengan proses *remodelling* yang berlebihan dan tidak seimbang antara aktivitas sel-sel osteoblas dan osteoklasnya, dan kemudian membawa pada terjadinya resorpsi tulang yang termediasi osteoklas secara berlebihan. Mekanisme aksi utama semua senyawa bisfosfonat, baik generasi awal maupun terbaru, secara sederhana adalah mengkondisikan terjadinya *apoptosis* pada sel osteoklas melalui proses konversi *Adenosine Tri-Phosphate* (ATP) intrasel (pada bisfosfonat generasi awal) dan penghambatan aktivitas protein ikat *Guanosine Tri-Phosphat* (GTP)-*binding proteins* (pada bisfosfonat generasi terbaru). Proses *apoptosis* ini juga dapat menginduksi terjadinya proses *apoptosis* lainnya pada mukosa usus (saluran cerna) dan tubulus ginjal, bila bisfosfonat terakumulasi di jaringan-jaringan tersebut.[3-5,7] Senyawa bisfosfonat generasi awal (non nitrogen-bisfosfonat/non N-BP, seperti etidronate dan clodronate), yang mengandung struktur kimia hampir sama dengan *inorganic pyrophosphate* (*analogue* PPi), akan berinteraksi dengan molekul-molekul ATP yang baru terbentuk. Beberapa studi menunjukkan bahwa pemberian bisfosfonat generasi awal dapat dikonversi secara intrasel oleh sel-sel mamalia (termasuk sel manusia) menjadi AppCp *type*, yang akan diserap secara efektif oleh sel-sel osteoklas melalui proses *lakunae* di matriks permukaan mineral tulang atau oleh sel-sel lainnya yang bersifat/bertipe sama dengannya. Kemudian hasil metabolit bisfosfonat (AppCp *type*) ini akan terakumulasi dengan konsentrasi yang tinggi di dalam sitosol sel osteoklas dan selanjutnya dapat menghambat terjadinya proses aktivasi enzim-enzim ATP–*cell dependent* dengan bantuan dari *class*-II *aminoacyl-tranfer* RNA *synthetase*, yang pada akhirnya akan membawa pada induksi terjadinya proses *apoptosis* sel osteoklas dan penghambatan proses *resorpsi* tulangnya (**gambar 3**).[3-5,7]

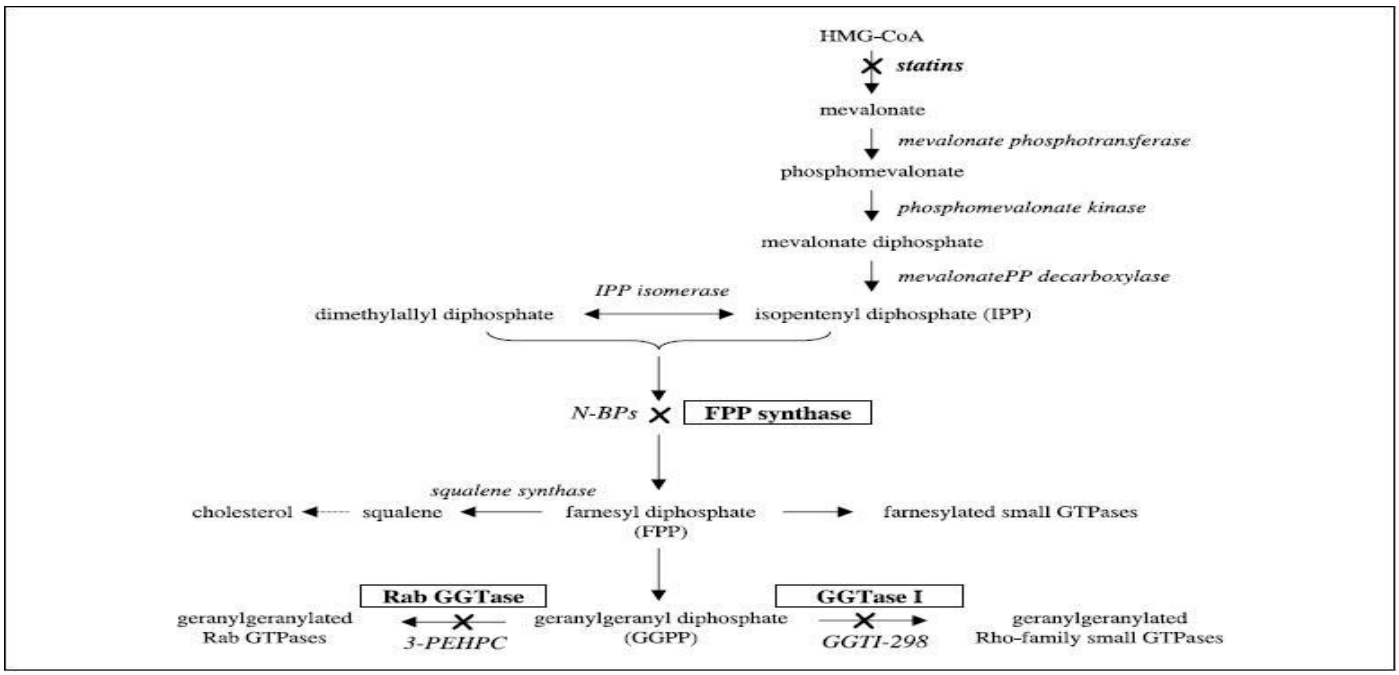
Sementara itu, beberapa studi lainnya menunjukkan bahwa mekanisme aksi senyawa-senyawa bisfosfonat generasi terbaru (nitrogen bisfosfonat/N-BP, seperti alendronate, risedronate, dan lain-lain) dalam menyebabkan *apoptosis* sel osteoklas adalah mengganggu proses metabolisme *mevalonate* yang aksinya penting dalam *biosintesis* kolesterol, *lipid isoprenid* dan derivatnya). Senyawa bisfosfonat generasi terbaru tersebut mengikat dan menghambat aktivitas enzim *farmesyl pyrophosphate synthetase* (FPPs) yaitu suatu enzim regulator yang ada pada jalur asam *mevalonate*, kemudian akan menghambat proses modifikasi *posttranslational* (*isoprenylation*) proteinnya termasuk *small* GTP-*binding proteins*, yakni Rab; Rac; Rho-*geranyl geraniol pyrophosphate*, yang berperan penting dalam regulasi inti aktivitas sel-sel osteoklas, dan selanjutnya akan membawa kepada induksi terjadinya proses *apoptosis* sel-sel osteoklas dan penghambatan resorpsi tulangnya (**gambar 4**).[3-5,7]



Gambar 3. Struktur ATP dan tipe metabolit AppCp Clodronate (AppCCl$_2$p). Bagian bawah, osteoklas kelinci yang diterapi dengan liposom kosong (A); Liposom yang mengandung clodronate (B); dan Liposom yang mengandung AppCCl$_2$p (C), dan kemudian dipulas dengan *4',6-diamidino-2-phenylindole* untuk menunjukkan morfologi inti (osteoklas tunggal ditunjukkan pada pembesaran yang sama). Baik clodronate maupun AppCCl$_2$p menyebabkan kondensasi inti dan karakteristik fragmentasi dari *apoptosis* kematian sel. Dikutip dari kepustakaan[5]

Beberapa studi tersebut ternyata juga menunjukkan bahwa N-BP lebih poten daripada non N-BP, namun demikian karena terjadinya penekanan aktivitas sel osteoklas yang dihasilkan dari pemberian bisfosfonatnya sangat bervariasi maka dalam hal ini dapat ditunjukkan bahwa kesuperioran dari suatu N-BP tidak menjadi penentu pada pencegahan fraktur tulang melainkan tipe obat bisfosfonat apapun masih tetap dianggap relevan terhadapnya.[3-5]

Banyak studi klinis secara *in vitro* juga telah menunjukkan kemampuan N-BP dalam menurunkan *survival*, proliferasi, *adhesi*, migrasi, dan invasi sel-sel tumor. Pada umumnya efek anti tumor yang ditunjukkan oleh studi-studi tersebut adalah penghambatan pada FPP *synthetase* (FPPs) dan hilangnya *protein prenylation*, sebagaimana sebelumnya telah dijelaskan mekanismenya. Beberapa studi *in vitro* pada hewan uji juga menunjukkan bahwa bisfosfonat dapat menghambat proses metastasis tulang, menurunkan beban tumor pada tulang, menghambat *angiogenesis*, dan menurunkan kadar faktor pertumbuhan endotel vaskuler *proangiogenik* di sirkulasi dan *platelet-derived growth factor* pada penyakit-penyakit kanker, walau hal tersebut masih belum dapat dibuktikan hubungannya terhadap proses penghambatan dari FPPs dan hilangnya *protein prenylation* sebelumnya.[3-5]



Gambar 4. Skema jalur *mevalonate* N-BPs menghambat FPP *synthase* selanjutnya mencegah sintesis FPP dan GGPP dengan bantuan *protein prenylation*. Statins, GGTI-298 dan 3-PEHPC secara *in vitro* juga mencegah *protein prenylation* osteoklas dengan menghambat 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA *reductase* (HMG-CoA *reductase*), *geranylgeranyltransferase* I (GGTase I), dan Rab *geranylgeranyltransferase* (Rab GGTase), dan menyerupai efek-efek N-BPs pada osteoklas (yang bergantung pada *geranylgeranylated proteins*). Dikutip dari kepustakaan[5]

Terjadinya proses penghambatan FPPs dan *protein prenylation* yang ada pada sel-sel MN (*mononuclear*) di sirkulasi darah akibat pemberian bisfosfonat secara intravena akan menyebabkan terjadinya akumulasi *inhibitor prenylation protein* (IIP), yang muncul dalam bentuk sel T $V\gamma9V\delta2^+$ (γ,δ,T) melalui suatu mekanisme yang belum jelas, dan kemudian akan menimbulkan pengeluaran *cytokine* sehingga dapat menyebabkan terjadinya *flu like syndrome* (dengan gejala-gejalanya seperti atralgia, mialgia, nyeri kepala, dan lain-lain), atau bila bisfosfonatnya diberikan secara oral akan menyebabkan terjadinya esofagitis dan *ulseratif* pada saluran cerna (**gambar 5**).[3-5]

Mekanisme anti tumor

Mekanisme anti tumor dari bisfosfonat adalah penghambatan *resorpsi* tulang yang termediasi sel osteoklas dan *osteoklastogenesis*, melalui penurunan pengeluaran *growth factors* yang menstimulasi pertumbuhan tumor di tulang. Sebagai tambahan, bisfosfonat juga dapat secara langsung menghambat pertumbuhan sel tumor, kesintasannya, dan kemampuannya untuk berkoloni di tulang.[3-5]

Mekanisme apoptosis

Merupakan salah satu aktivitas BP secara langsung terhadap tumor, yakni menginduksi terjadinya *apoptosis* sel-sel tumor dan osteoblas melalui aktivasi *caspases*, baik dengan penghasilan ATP *analogues* (yang dapat memutuskan translokasi ATP atau *Adenosine Di-Phosphat*/ADP mitokondria) dan menghambat/mengikat aktivitas enzim FPPs dan/atau menginduksi pengeluaran *cytochrom*-C dari ekspresi BCL_2 melalui penghambatan aktivitas Ras/*small* GTP*ase-binding protein/isoprenylation* (menurut beberapa studi klinis terbaru), sebagaimana sebelumnya telah dijelaskan mekanismenya.[4,5]

Mekanisme penghambatan proses adhesi dan invasi sel tumor pada matriks tulang

Beberapa studi *in vitro* menunjukkan bahwa BP dapat menghambat terjadinya proses *adhesi* sel tumor pada protein matriks ekstrasel (*extracellular matrix*/ECM) dan invasi/metastasis sel-sel tumornya. Di antara studi-studi tersebut adalah studi *in vitro* Matrigel dkk, yang berdasarkan pada *invasion assay* oleh Boissier dkk, yang menunjukkan bahwa BP dapat menghambat kemampuan sel-sel kanker payudara dan prostat yang menginvasi ECM, dan BP juga dapat menghambat aktivitas *matrix metalloproteinase* (MMPs) yang dihasilkan oleh *tumor cell lines* yang diduga berhubungan dengan derajat keganasan suatu sel tumor, walau hal ini belum ada penjelasannya secara nyata).[4,5]

Mekanisme anti angiogenik

Efek penghambatan N-BP terhadap proses *adhesi* sel endotel yang migrasinya terjadi melalui *modulasi integrins* (seperti $\alpha_\gamma\beta_3$; $\alpha_\gamma\beta_5$) yang terlibat dalam proses *angiogenesis*, di samping *integrin* ($\alpha_\gamma\beta_3$) tersebut juga diperlukan oleh sel osteoklas untuk

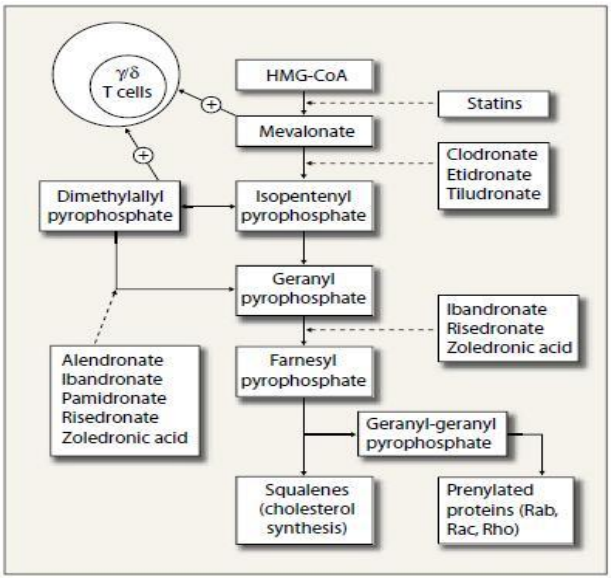
melekatkan pada tulang dan membentuk *lakunae* secara aktif selama terjadinya proses *resorpsi* tulang, dan juga ekspresi dari $\alpha_\gamma\beta_3$ tersebut menyerupai sifat sel tumor yang cenderung menimbulkan metastasis yang besar. Fakta dari suatu studi klinis adalah bahwa suatu penghambat molekul kecil $\alpha_\gamma\beta_3$ terakhir digunakan untuk mencegah terjadinya proses *metastasis* (MDA-MB-435) sel-sel kanker payudara secara efektif pada tulang, di mana kemudian efek-efek $\alpha_\gamma\beta_3$–nya menjadi bersifat *pleiotropic* pada proses-proses *resorpsi* tulang dan metastasis tumornya.[4,5]

Sebagai tambahan, data terakhir yang dilaporkan bahwa asam zolendronate (ZOL; N-BP) menurunkan *survival* HUVECs dengan mensensitisasikannya pada TNF-*induced program cell death/apoptosis*. Asam zolendronate (ZOL; N-BP) dapat memodulasi kadar serum *proangiogenic growth factors* (seperti VEGF dan βTGF) pada penyakit kanker.[4,5] Hal ini menunjukkan bahwa terdapat variasi mekanisme yang potensial untuk melihat adanya efek anti *angiogenik* pada bisfosfonat.[4,5]

Mekanisme anti pengeroposan tulang

Risiko terjadinya pengurangan massa tulang yang terinduksi suatu terapi kanker/CTIBL (termasuk terjadinya osteopenia dan osteoporosis) dapat disebabkan oleh pemberian terapi-terapi anti kanker (seperti kemoterapi) dan hormon (seperti golongan-golongan *serm/serd*, *aromatase inhibitors*, dan *gonadotropin releasing hormone agonists*), karena secara langsung akan mempengaruhi densitas mineral tulang (*bone mineral density*/BMD) dan struktur arsitektur secara mikro-nya, serta akan meningkatkan/mempercepat terjadinya *bone loss*.[1-3,5]

Beberapa studi klinis menunjukkan bahwa pemberian bisfosfonat clodronate (CLO) dan risedronate (RIS) pada seorang wanita yang *premenopause* dengan *deplesi* estrogen yang terinduksi kemoterapi serta telah mendapatkan terapi anti estrogen sebelumnya relatif secara bermakna dapat menurunkan terjadinya *bone loss*, demikian juga pada pemberian bisfosfonat pamidronate (PAM) yang dapat menstabilkan terjadinya *bone loss* pada karsinoma prostat nonmetastatik yang sedang menjalani terapi *deprivasi* androgen. Studi klinis terbaru menunjukkan bahwa ZOL secara bermakna dapat mencegah terjadinya *bone loss* selama pemberian terapi endokrin adjuvan atau terapi anastrozole (salah satu terapi hormon golongan *aromatase inhibitors*) dan goserelin (salah satu terapi *gonadotropin/luteinizing releasing hormonal*) pada seorang wanita yang *premenopause*. Beberapa studi klinis tersebut juga dijadikan sebagai pedoman bahwa pada pasien-pasien yang berisiko menjalani perkembangan terapi bisfosfonat pada penyakit kanker, yang kemungkinan dapat berisiko menginduksi terjadinya *osteopenia/osteoporosis*, harus juga diberikan *suplemen* vitamin D_3 dan kalsium, di samping dalam penggunaan bisfosfonatnya tersebut harus mempertimbangkan adanya faktor-faktor risiko yang berhubungan baik dengan BMD, yang dapat dilakukan melalui pemeriksaan tes BMD (*dial-energy x-ray absorptiometry*/DXA), ataupun yang berhubungan dengan beberapa pertimbangan lainnya. Faktor risiko tersebut di antaranya meliputi: (1) Penggunaan *aromatase inhibitors*; (2) Nilai T<2,0 (atau T≤1,5 dengan 1 faktor resiko lainnya); (3) Umur > 65 tahun; (4) Didapatkan penggunaan steroid > 6 bulan; dan (5) Terdapat riwayat keluarga terhadap adanya fraktur panggul atau terhadap kelainan-kelainan di mana mudah mengalami patah tulang setelah berumur 50 tahun, dengan ketentuan bahwa bila ditemukan hasil tes dari pemeriksaan BMD tersebut adalah menunjukkan terdapat 2 atau lebih faktor risikonya maka selanjutnya dapat dipertimbangkan untuk diberikan terapi bisfosfonat ZOL dengan tambahan *suplemen* vitamin D_3 dan kalsium.[1,2]



Gambar 5. Mekanisme reaksi fase akut berupa aktivasi sel T γ/δ oleh substrat-substrat pada metabolisme *mevalonate* yang terinhibisi. Dikutip dari kepustakaan[7]

Penggunaan bisfosfonat

Penggunaan bisfosfonat untuk pencegahan dan pengobatan kanker metastasis tulang

Banyak kanker merupakan suatu *osteotropik*, baik *metastasis* ke tulang ataupun tumbuh secara primer di dalam sumsum tulang (seperti *multiple myeloma*), di mana pertumbuhannya sering membawa pada keadaan *hiperkalsemia*, nyeri tulang yang berat, *destruksi* tulang, dan pembentukkan tulang yang patologik.[1,2] Beberapa studi klinis menunjukkan bahwa tulang merupakan tempat yang paling disukai untuk terjadinya suatu penyakit metastasis dan pada organ tubuh lainnya dan minimal 90% dari pengidap penyakit kanker stadium lanjut akan berkembang menjadi lesi metastasis pada tulang. Studi klinis menunjukkan bahwa prevalensi terjadinya penyakit

tulang metastasis (*metastatic bone disease*/MBD) paling banyak adalah berasal dari kanker payudara dan prostat (65% dan 75%), diikuti oleh kanker *thyroid* (60%), paru (40%), dan buli (30-40%).[1,2]

Sifat lesi metastasis pada tulang yang telah terjadi tersebut adalah sangat ganas, dengan ditandai oleh terjadinya metabolisme tulang yang mengalami kelainan yang kemudian sangat berisiko untuk terjadinya komplikasi tulang yang makin berkembang, dan selanjutnya akan meningkatkan angka kematian (*mortalitas*). Kenyataan ini kemudian dijadikan sebagai dasar dibutuhkannya terapi yang efektif untuk menghambat terjadinya proses *resorpsi* tulang pada para penderita MBD. Banyak data dari hasil studi klinis menunjukkan bahwa bisfosfonat terbukti dapat menurunkan dan/ menunda terjadinya patah tulang, dan mengontrol nyeri tulang pada para penderita MBD sehingga dapat mempertahankan mobilitas, fungsi sosial, dan kualitas hidupnya selama berlangsungnya progresivitas dari penyakit metastasisnya tersebut.[1,2]

Tiga studi klinis dalam mengevaluasi penggunaan bisfosfonat CLO (clondronate) untuk pencegahan metastasis sudah dilakukan, di mana 2 studi di antaranya berdisain *open lable* yang dilakukan di Jerman dan Finlandia, dan 1 studinya berdisain *randomized double-blind* yang dilakukan di Kanada, Norwegia, dan Finlandia. Data dari hasil studi klinis tersebut menunjukkan bahwa terdapat ketidakkonsistenan *efikasi* obat dalam meningkatkan *overall survival* (OS), namun demikian pada awal studinya menunjukkan dapat menurunkan *disease free survival* (DFS) dan meningkatkan *metastasis extra skeletal*.[1,2] Data dari studi klinis lainnya yang dilakukan di Jerman menunjukkan bahwa terdapat penurunan metastasis ke tulang yang bermakna pada pemberian bisfosfonat CLO setelah 3 tahun.[1,2]

Beberapa studi klinis terbaru menunjukkan bahwa bisfosfonat dapat diindikasikan untuk para penderita MBD yang berasal dari kanker payudara yang sedang menjalani kemoterapi dan/atau terapi hormon terbukti dapat menghambat perkembangan komplikasi *skeletal* dan menurunkan kejadian fraktur patologik, nyeri tulang dan hiperkalsemia, serta penambahan pemberian terapi pembedahan atau radiasi *adjuvant*, walaupun tidak didapatkan kemanfaatan *survival* secara bermakna.[8] Pada saat ini, data dari suatu *meta-analisis* dalam penggunaan terapi bisfosfonat CLO pada penderita kanker payudara stadium dini dan lanjut menunjukkan bahwa tidak terdapat bukti kemanfaatan kesintasan secara bermakna menurut statistik terhadap parameter-parameter *bone metastasis free survival* dan *nonskeletal metastasis free survival*. Sementara itu, data dari studi klinis lainnya menunjukkan bahwa penggunaan bisfosfonat ZOL *adjuvant* dapat meningkatkan 12 *month bone metastasis free survival* pada tumor yang agresif.[1,2] Pada saat ini masih banyak studi klinis yang sedang dilakukan untuk lebih jauh mengkaji penggunaan beberapa jenis bisfosfonat (seperti ZOL dan CLO) dalam pencegahan terjadinya metastasis ke tulang (di antaranya adalah studi klinis ABCSG-12; NSABP-B-34; AZURE; S0307; dan SUCCESS).[1,2]

Penggunaan bisfosfonat untuk meningkatkan kualitas hidup

Sebelumnya telah dijelaskan bahwa tujuan pemberian terapi bisfosfonat pada penyakit kanker *metastasis* tulang (MBD) di antaranya adalah memelihara fungsi dan mobilitas pasien semaksimal mungkin termasuk mempertahankan kualitas hidup dan menunda terjadinya proses *deteriorasi*/penurunan fisiologis, menurunkan dan menghambat terjadinya komplikasi dan *mortalitas* yang dapat mengganggu kehidupannya.[2]

Penggunaan bisfosfonat untuk mengurangi rasa nyeri

Penggunaan bisfosfonat dalam hal tujuan ini harus mengikuti kaidah-kaidah penurunan nyeri dengan *regimen-regimen* tertentu secara berkala sesuai dengan *guidelines* yang telah ditetapkan oleh WHO (*the step ladder escalation regiments*). Data dari studi klinis menunjukkan bahwa pemberian bisfosfonat ternyata dapat memberikan kemanfaatan klinis pada terjadinya *morbiditas* tulang melalui penurunan nyeri tulang, termasuk nyeri yang resisten terhadap opioid, dan lebih dapat mempertahankannya sampai dengan tingkat yang lebih rendah pada saat perjalan/progresivitas penyakitnya dibanding *agent-agent* pengontrol nyeri lainnya yang dipakai secara rutin.[2]

Penggunaan bisfosfonat untuk bone markers

Penggunaan bisfosfonat dengan tujuan sebagai *bone marker*, baik untuk penyesuaian terapi ataupun prediksi resiko terjadinya metastasis tulang, dapat dilakukan dengan pemberian bisfosfonat ZOL, walaupun belum ada studi klinis prospektif yang menunjukkan bahwa secara per individu *bone marker* dapat dijadikan sebagai pedomannya, sehingga belum ada rekomendasi penggunaan klinis bisfosfonat secara rutin sebagai *bone marker*.[1,2]

Pilihan cara pemberian obat

Pemberian bisfosfonat secara oral, seperti etidronate dan clodronate, telah disetujui pada pasien-pasien dengan kanker payudara, atau dapat dipertimbangkan juga bagi para penderita rawat jalan. Pemberian bisfosfonat secara oral membutuhkan aturan peringatan untuk menjamin terjadinya proses *absorpsi* dan pencegahan terjadinya efek samping obat pada saluran cerna. Kompleksitas dari besaran dosis, pemberian secara oral, potensial terjadinya efek samping obat (terutama pada saat rekomendasi aturan-aturan pemberian dosis pengkonsumsiannya tidak diikuti), rendahnya angka *absorbsi* saat diberikan

secara oral, dan tidak idealnya kondisi tubuh, dapat berperan dalam timbulnya prognosis yang lebih buruk.[1,2] Pada umumnya, pemberian bisfosfonat secara oral (seperti etidronate atau clodronate) sebagaimana yang telah dijelaskan sebelumnya harus diberikan dalam keadaan perut kosong dengan dibarengi 2 gelas air putih dalam posisi tubuh yang tegak selama 30 menit[6], namun demikian pemberian bisfosfonat secara intravena (seperti clodronate, alendronate, ibandronate, risendronate, pamidronate, dan *zoledronic acid*/ZOL), dengan rentang waktu dari 15 menit hingga 2 jam, lebih disukai karena dapat menjamin pemeriharaan kondisi tubuh dibanding dengan pemberian bisfosfonat secara oral, dan dapat dikombinasikan dengan infus untuk pemberian kemoterapi *nonnefrotoksik* atau *monitoring* terjadinya *metastasis* (**tabel 1**).[2]

Tabel 1. Profil farmakokinetik khusus pada bisfosfonat pemberian intravena. Dikutip dari kepustakaan[7]

	Dosis/lama infus (mg/jam)	**Protein *binding***	**t ½ (jam)**	**C_{max} (ng/mL)**
Ibandronate	6/1.0	87	12.0-16.0	384
Zeledronic acid	4/0.15	56	1.4-1.9	468
Pamidronate	90/1.0	54	0.8-2.5	2,790
Clodronate	1,500/2.0	36	2.0-2.3	12,000

Penentuan awal, dosis, dan lama pemberian bisfosfonat pada terapi kanker metastasis

Untuk memaksimalisasikan keuntungan penggunaan bisfosfonat, maka dapat diberikan sesegera mungkin setelah ditegakkan diagnosis metastasis pada tulang (MBD) dengan menggunakan teknik *imaging clinical radiography*. Pemberian/penentuan dosis bisfosfonat harus mengikuti data dari *evidance based clinical trials*. Pemberian bisfosfonat pada gangguan/kelainan ginjal ringan/sedang (CrCl 30-60 ml/menit) dapat diberikan bisfosfonat CLO dan ZOL dosis rendah atau dengan tetesan infus lambat (PAM), atau menurut *European Regulatory Authorithies*, bisfosfonat IBA (ibandronate) juga dapat diberikan dengan dosis 6 mg (> 60 menit), termasuk 15 menit pada CrCl 30-50 ml/menit.[2]

Pemberian bisfosfonat, pada *deteriorasi* ginjal selama masa terapinya, harus diberikan secara intravena, dan dapat kembali diganti kepada pemberian secara oral. bila kadar serum kreatinin-nya sudah berada pada 10% *baseline*nya. Bisfosfonat, pada keadaan penurunan fungsi ginjal yang persisten, dapat diberikan baik dengan cara penurunan dosis ataupun dengan cara tetesan infus lambat (dengan kontrol ketat pada adanya indikasi klinis penghentian pemberian bisfosfonat selanjutnya).[2] Pemberian bisfosfonat IBA dapat dilakukan pada kanker payudara, walaupun belum ada data mengenainya. Sementara itu, kemanfaatan (*efikasi*) terapi bisfosfonat ZOL dan IBA pada kanker payudara baru dapat ditunjukkan pada pemberiannya selama 2 tahun, dan pemberiaannya tersebut bila akan diteruskan kembali (lebih dari 2 tahun) harus selalu dilakukan pengkajian resiko tiap individu pemakainya.[2]

Kontraindikasi pemberian bisfosfonat ZOL adalah disfungsi ginjal berat (yakni kadar serum kreatinin > 265 μmol/l/ >3,0 mg/dl; CrCl < 30 ml/menit). Sementara itu, kontraindikasi pemberian bisfosfonat CLO adalah kelainan ginjal dengan CrCl < 10 ml/menit atau kadar serum kreatinin > 440 μmol/l.[2] Pemberian bisfosfonat tidak boleh dihentikan hanya karena telah terjadi kelainan tulang (*skeletal event*), karena data dari beberapa studi menunjukkan bahwa pemberian bisfosfonat ZOL secara bermakna dapat menurunkan resiko terjadinya *skeletal event*. Penggantian bisfosfonat PAM menjadi ZOL dan IBA secara oral juga dapat meningkatkan *pain control* secara bermakna pada penyakit-penyakit progresif tulang dan nyerinya.[2] Penelitian terbaru tahun 2005 menunjukkan bahwa pemberian dosis bisfosfonat 1 kali seminggu (*weekly*) lebih baik dibandingkan 1 kali sehari (*daily*) dalam hal kepatuhan (*compliance*) dan kesinambungan (*continuity*) terapi yang akan berpengaruh pada keberhasilan terapinya.[6]

Perhatian klinis khusus terhadap pemberian bisfosfonat

Penggunaan bisfosfonat bersamaan (concomitant) terhadap terapi anti kanker

Studi klinis secara pada hewan uji menunjukkan bahwa bisfosfonat dapat menurunkan volume tumor dan mencegah metastasis ke tulang. Beberapa studi klinis juga menunjukkan bahwa efek anti tumor yang dimiliki oleh N-BP didapat melalui induksi terjadinya *apoptosis* dan beberapa mekanisme lainnya, seperti ZOL dengan cara menghambat proses *adhesi*, mutasi, dan *angiogenesis* sel-sel tumor pada matriks ekstra sel; atau IBA dengan cara mencegah terjadinya proses *adhesi*, penyebaran (*invasi*) sel-sel tumor pada tulang, dan menurunkan perkembangan lesi *osteolitik*. Aktivitas anti tumor yang dihasilkan N-BP tersebut menurut data dari beberapa studi klinis ternyata dapat ditingkatkan secara *sinergis* bila pemberian ZOL atau IBA dikombinasikan dengan *agent-agent* anti kanker secara bervariasi, seperti kemoterapi (pada kombinasi IBA dengan paclitaxel/docetaxel), terapi hormonal, radioterapi, atau *antibodi monoklonal*, namun demikian perhatian khusus tetap harus dilakukan pada saat pemberian obat-obatan *sitotoksik*/kemoterapi yang beresiko terhadap timbulnya *nefrotoksik* (seperti kemoterapi dari golongan garam platinum dan antibiotik, serta agent OAINS) di mana pemberian bisfosfonat secara intravena tidak boleh diberikan pada saat keadaan *nefrotoksik* belum teratasi.[2]

Penderita usia lanjut dan anak-anak

Tidak ada pembatasan khusus berhubungan dengan penggunaan bisfosfonat pada penderita usia lanjut, namun demikian *International Society of Geriatric Oncology* merekomendasikan bahwa kadar serum kreatinin harus dimonitor tiap individu disebabkan oleh adanya kemungkinan terjadinya kadar serum kreatinin yang tidak jelas pada penderita usia lanjut. Penggunaan bisfosfonat harus dilakukan bila telah ada data kemanfaatan klinis penggunaan terapinya secara jelas pada keadaan ginjal dengan toleransi yang baik. Kadar serum kreatinin juga harus dimonitor pada penderita berusia lanjut yang sering mengalami dehidrasi. Pada keadaan ini dilakukan pengkajian dan optimalisasi dari status hidrasinya secara berkala.[2]

Sementara itu, penggunaan bisfosfonat pada anak-anak masih jarang dilakukan mengingat masih sedikitnya data kemanfaatan klinis yang didapat dari beberapa studi klinis yang telah dilakukan (terutama pada pengobatan kasus *cystic fibrosis, juvenile rhematoid arthritis*, atau *anorexia nervosa*) dan adanya *profile* keamanan dari pemberian obatnya yang sangat berisiko mengingat data dari hasil beberapa studi klinis menunjukkan bahwa bisfosfonat memiliki waktu paruh yang panjang pada tulang (*skeletal*) dan metabolitnya dapat bertahan dalam waktu yang lama di dalam urin tubuh (seperti metabolit PAM yang ditemukan dalam spesimen urin tubuhnya setelah 8 tahun pasca pemberiannya).[2] Namun demikian terdapat satu atau dua studi klinis pada anak-anak penderita OI (suatu kelainan tulang turunan yang ditandai dengan hilangnya massa tulang dan/atau sangat mudah rapuh) yang dilakukan dengan pemberian bisfosfonat alendronate (ALE) secara oral, atau pamidronate (PAM) secara intravena dengan dosis 9 mg/kg yang diberikan dalam siklus 3 harian setiap 2-4 bulan, untuk meningkatkan *bone mineral density* (BMD), penebalan korteks (sampai dengan 88%), peningkatan *trabeculer bone volume* (sampai dengan 46%), dan membatasi terjadinya *fraktur*.[3]

Efek samping pemberian bisfosfonat

Efek samping obat dari pemberian bisfosfonat secara umum terdiri dari efek samping yang berhubungan langsung dengan pemberian obat bisfosfonat yakni *osteomalasia*, yang sering muncul pada penggunaan bisfosfonat generasi pertama, *hipokalsemia*, dan *osteonekrosis jaws*/ONJ, dan efek samping yang tidak berhubungan langsung dengan pemberian obat bisfosfonat seperti reaksi fase akut, masalah saluran pencernaan, reaksi lokal pada tempat bekas injeksi, dan *nefrotoksikosis* dan *uveitis* walau kasusnya jarang terjadi.[2,3,7]

Efek samping obat berupa hipokalsemia sangat jarang terjadi dan dapat dicegah dengan pemberian suplemen yang mengandung kalsium dan vitamin D3 sejak awal pemberian terapi bisfosfonatnya. Efek samping *hipokalsemia* ini secara khas tampak pada kondisi *turn over* (*resorpsi*) tulang yang tinggi berupa lesi-lesi *mixed* atau *sklerotik*.[2,3,7] Efek samping obat berupa reaksi fase akut pada umumnya terlihat bersama dengan adanya nyeri pada lesi-lesi tulang, yang ditandai dengan adanya demam dan mialgia (pada $\pm$ 15-30 % kasus insidens) dan berhubungan dengan terjadinya proses *resorpsi* tulang secara agresif pada saat pemberian bisfosfonat secara intravena (pada umumnya pada pemberian infus pertama, yang puncaknya pada 24–48 jam pertama), namun demikian reaksinya biasanya berderajat ringan/sedang dan dapat dikontrol dengan pemberian obat-obatan analgetik (seperti OAINS atau asetaminofen).[2,3,7] Efek samping obat berupa nefrotoksik pada umumnya ditandai dengan peningkatan kadar serum kreatinin dan/ terjadinya proses *nekrosis tubuler* akut potensial dengan adanya kerusakan ginjal yang bersifat sementara atau menetap, yang terjadi pada saat pemberiaan bisfosfonat secara intravena. Data dari suatu studi klinis menunjukkan bahwa peningkatan kadar serum kreatinin derajat 3 (3,3%) terjadi pada 3 subyek uji penderita kanker prostat yang mendapatkan 4 mg bisfosfonat ZOL. Sementara itu, studi klinis Medline menunjukkan bahwa peningkatan kadar serum kreatinin lebih sering terjadi pada pemberian etidronate/ETI atau clodronate/CLO (8% dan 5%) daripada pemberian PAM (2%), atau alendronate/ALE (0%), atau IBA (<1%), di mana tidak ada perbedaan bermakna di antara penggunaan 4 mg ZOL secara intravena (> 15 menit) dengan 90 mg PAM secara intravena (> 2 jam).[2,3,7]

Pada umumnya efek samping berupa *nefrotoksik* tersebut terjadi bila bisfosfonat diberikan melalui tetesan infus cepat sehingga menyebabkan konsentrasinya meningkat di dalam aliran darah dan ginjal. Data dari suatu studi klinis menunjukkan

Tabel 2. Efek samping obat dari bisfosfonat. Dikutip dari kepustakaan[7]

Efek Samping Bifosfonat
Common
Renal toxicity
Acute-phase reactions
Gastrointestinal toxicity
Rare
Hypocalcemia (symptomatic)
Ocular complications (retinitis, uveitis, scleretis)
Asthma (aspirin sensitive)
Erythema
Phlebitis
Altered taste
CNS side effect
Emerging
Osteonecrosis of the jaw

bahwa pemberian bisfosfonat ZOL akan lebih aman bila dilakukan monitoring kadar serum kreatinin secara berkala, sementara data dari studi klinis fase 3 menunjukkan bahwa pada kasus MBD, pemberian IBA intravena dengan dosis 6 mg (> 1-2 jam) ternyata juga mempunyai profil keamanan yang baik. Kemudian data dari hasil-hasil studi klinis tersebut menjadi pedoman yang harus diikuti untuk meminimalkan potensi terjadinya efek samping *nefrotoksik* karena pengaruh langsung konsentrasi maksimum dari pemberian bisfosfonat. Usaha untuk menghindari efek samping *nefrotoksik* tersebut adalah dengan pemberian hidrasi yang adekuat sebelum pemberian terapi bisfosfonat, dan melakukan *monitoring* kadar serum kreatinin.[2,3,7]

Efek samping obat berupa gangguan/kelainan saluran pencernaan yang terjadi saat pemberian bisfosfonat secara oral meliputi terjadinya iritasi lambung, diare, dan terkadang dapat terjadi *ulserasi*, *perforasi*, dan striktur pada saluran cerna. Walaupun jarang terjadi, efek samping gangguan saluran cerna ini dapat terjadi pada pemberian bisfosfonat *weekly*, sehingga pemberiannya juga harus diinstruksikan setiap minggu. Cara minum bisfosfonat adalah minimal 1-2 jam sebelum makan (pada keadaan puasa) atau minimal 1 jam setelah makan, kecuali pemberian bisfosfonat IBA secara oral dapat dilakukan minimal 1 jam setelah makan.[2,3,7]

Bifosfonat generasi pertama (seperti etidronate dan clodronate) memiliki efek samping lain, yaitu dapat mengganggu proses mineralisasi tulang dan menimbulkan hipokalsemia sehingga tidak boleh diberikan secara kontinyu melainkan harus diberikan secara siklik dan harus selalu diperhatikan mengenai asupan kalsiumnya.[6]

Efek samping obat berupa reaksi lokal pada tempat injeksi, yang meliputi terjadinya *phlebitis*, nyeri, pembengkakkan lokal, dan ulserasi, pada umumnya sangat jarang terjadi dan dapat pulih kembali dalam 1-2 minggu pada masa pemberian terapi bisfosfonat.[2,3,7]

Efek samping *osteonecrosis jaws* (ONJ) merupakan efek samping obat yang sangat jarang terjadi namun demikian dapat menyebabkan komplikasi yang serius bila sudah terjadi. Efek samping ONJ ini mulai muncul saat pemberian bisfosfonat N-BP yang potent secara intravena (seperti IBA, PAM, dan ZOL), dan pada umumnya terjadi selama pengobatan pada kasus-kasus *myeloma multiple* atau kanker payudara. Efek samping ONJ juga pernah muncul setelah pemberian ALE (alendronate) dan RISE (risedronate) pada penyakit *osteoporosis* atau *paget's disease*, serta pemberian bisfosfonat CLO (clodronate) pada penyakit *myeloma multiple*. Etiologi dari efek samping ONJ ini masih belum jelas namun kemungkinannya adalah multifaktorial, yang diindikasikan pada umumnya dengan adanya *osteomyelitis* pada cidera gigi/rahang (karena ditemukannya jamur *actinomyces* dari cidera gigi/rahang tersebut). Resiko terjadinya efek samping ONJ tersebut tergantung pada penentuan dosis dan lama dari pemberian terapi bisfosfonatnya. Usaha untuk menghindari terjadinya cidera gigi tersebut (baik yang disebabkan infeksi atau menjalani pembedahan gigi *invasif dental alveolar*) adalah harus terlebih dahulu menjalani pemeriksaan dan penatalaksanaan masalah gigi yang sudah ada sebelum memulai pemberian N-BP secara intravena bila pemberian terapi bisfosfonat belum dilakukan, atau pemberian terapi bisfosfonat harus dihentikan sementara sampai dengan tercapainya kesembuhan penyembuhan dari infeksi/pembedahan *invasif* giginya tersebut bila sedang berada dalam masa pemberian bisfosfonat.[2,3,7]

Tabel 3. Efek samping obat yang paling umum dari bisfosfonat. Dikutip dari kepustakaan[7]

Compound	Route of administration	Renal toxicity	Acute-phase reactions	Upper GI side effect	Diarrhea	ONJ
Nonaminobophosphonate						
	Intravenous (iv)	+	0	0	0	0
Clodronate 1,500 mg	Oral	0	0	+	++	0
Clodronate 800 mg (x2)	Oral	0	0	+	++	0
Clodronate 520 mg (x2)						
Aminobophosphonate						
Ibandronate 6 mg	iv	0	+	0	0	+
Ibandronate 50 mg	oral	0	0	+	0	0
Zoledronic acid 4 mg	iv	++	++	0	0	++
Pamidronate 90 mg	iv	++	++	0	0	++

Rangkuman

Penggunaan bisfosfonat yang makin berkembang pesat pada saat ini telah merubah penatalaksanaan penyakit tulang metastasis melalui pencegahan terjadinya komplikasi pada tulang yang berhubungan dengan penyakit kanker. Namun demikian, untuk memaksimalkan kemanfaatan klinis dan keamanan dari penggunaan bisfosfonat tersebut sangatlah dibutuhkan suatu penentuan tujuan dan perhatian khusus pemberiannya, serta efek samping obat yang dapat ditimbulkannya berdasarkan *evidance based clinical trials*.

Daftar Pustaka

1. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorken JB. Bisphosphonates in oncology: rising stars or fallen heroes. Oncologist 2009;14(2):181-191
2. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors: recommendations of an international expert panel. Annals Oncol 2008;19(3):420-32
3. Drake MT, Clark BL, Khesla S. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clin Proc 2008;83(9):1032-1045
4. Green JR, Novartis Pharma AG. Bisphosphonates: preclinical review. Oncologist 2004;9 Suppl 4:S3-13
5. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. Clin Cancer Res 2006;12 Suppl 20:S6222 –6230
6. Pengelolaan osteoporosis: Panduan diagnosis dan pengelolaan osteoporosis. Jakarta: Pengurus Besar Ikatan Reumatologi Indonesia (IRA); 2005
7. Diel IJ, Bergner R, Grotz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. J Support Oncol 2007; 5(10):475-82
8. Janjan NA, Declos ME, Crane CH. Palliative versus curative care phylosophical and economic differences. In: Cox JD, Ang KK, editors. Radiation oncology: rationale, technique, and result, 9th ed. Philadelphia (USA): Elsevier Mosby Inc; 2010

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Tinjauan Pustaka

Radioterapi Kanker Endometrium pada Pasien yang Menolak Operasi atau Secara Klinis Tidak Bisa Dioperasi

Henry Kodrat[1], Nana Supriana[1], Gatot Purwoto[2], Laila Nuranna[2]

1. *Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*
2. *Divisi Onkologi Departemen Obstetri & Ginekologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima 10 September 2010
Disetujui 15 Januari 2011
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
Jl. Diponegoro No. 71 Jakarta Pusat
Email: hkodrat_md@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Penatalaksanaan standar dari kanker endometrium adalah histerektomi abdominal total dengan salfingo-ooforektomi bilateral (TAH/BSO) dengan atau tanpa biopsi kelenjar getah bening pelvis. Radiasi eksterna dan/atau brakiterapi merupakan komponen utama pada terapi ajuvan pascabedah. Radioterapi definitif yang terdiri dari radiasi eksterna dan brakiterapi intrakaviter harus dipertimbangkan pada pasien yang menolak tindakan pembedahan atau secara klinis tidak bisa dioperasi. Aplikator endometrial dapat memberikan radiasi yang lebih homogen pada rongga endometrium dan dinding uterus.

Kata kunci: kanker endometrium, radioterapi, radiasi eksterna, brakhiterapi intrakaviter

The standard management of endometrial cancer is a total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy (TAH/BSO) with or without removal of pelvic lymph nodes. External beam radiation therapy (EBRT) and/or brachytherapy are integral components in postoperative adjuvant therapy of selected patients. Definitive radical radiation therapy comprising external beam irradiation and intracavitary brachytherapy should be offered to patients who are clinically inoperable or refuse to have surgery. Endometrial applicators provide a better homogeneous irradiation of the endometrial cavity and uterine walls.

Key words: *endometrial cancer, radiation therapy, external beam irradiation, intracavitary brachytherapy*

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Di negara maju kanker endometrium merupakan kanker keempat yang paling sering dijumpai pada wanita setelah kanker payudara, paru dan rektum. Kanker ini menunjukkan peningkatan insidensi yang mencolok di negara berkembang dan telah menjadi kanker ginekologi yang paling sering setelah kanker leher rahim. Walaupun angka kejadiannya tinggi, karena diagnosis dini dan pengobatan yang lebih awal, angka kematian pada kanker ini dapat ditekan.[1-4]

Anatomi

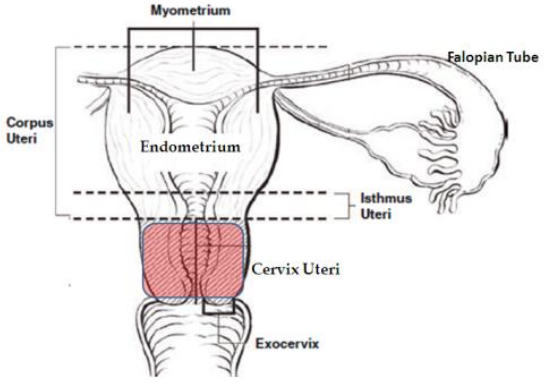
Korpus adalah bagian utama dari uterus dan meluas ke fundus, di mana uterus bertemu dengan tuba falopi. Ismus panjangnya 0,5 cm dan berlokasi antara leher rahim dan uterus.[5]

Secara histologis, dinding korpus terdiri dari 3 lapisan, dari yang paling dalam menuju yang paling luar:

1. Endometrium; terdiri dari lapisan basal dan lapisan fungsional yang terdiri dari lapisan endometrium.[5]
2. Miometrium; terdiri dari otot polos dan pembuluh ketah bening.[5]
3. Serosa; peritoneum yang melapisi korpus dari dinding depan sampai dinding belakang dan pada leher rahim hanya dinding posterior.[5]

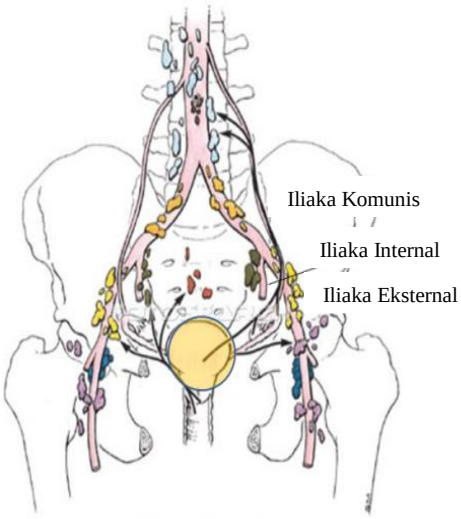
Drainase getah bening meliputi kelenjar getah bening inguinal (superfisial dan *deep*), kelenjar getah bening pelvis (rantai iliaka interna, iliaka eksterna dan obturator) dan kelenjar getah bening paraaorta. Drainase dapat menyebar dari kelompok kelenjar getah bening yang satu ke yang lain. Karena itu, jika ada keterlibatan satu tingkat kelenjar getah bening maka

tingkat kelenjar getah bening di atasnya dimasukkan dalam lapangan penyinaran.[6]



Gambar 8. Anatomi Uterus. (Dikutip dari kepustakaan[5] dengan modifikasi)

Aliran getah bening ovarium dan endometrium bagian atas mengikuti aliran darah ovarium yang berakhir di kelenjar getah bening paraaorta setinggi ginjal dan mengikuti ligamen rotundum yang akan melibatkan kelenjar getah bening inguinal. Pola drainase dari leher rahim dan pola drainase tambahan dari uterus dan ovarium melalui rantai iliaka eksterna, obturator dan iliaka interna. Drainase getah bening untuk vagina bagian atas mengikuti jalur leher rahim. Drainase vagina bagian bawah mengikuti aliran vulva menuju kelenjar getah bening inguinal.[6]



Gambar 9. Gambar Aliran Limfe Dari Uterus. (Dikutip dari kepustakaan[5] dengan modifikasi)

Patologi

Kanker endometrium pada umumnya adalah adenokarsinoma. Mekanisme dasar terjadinya kanker endometrium merupakan periode panjang dari ketidakseimbangan hormon estrogen dengan hormon progesteron. Ketidakseimbangan hormonal dapat dipengaruhi oleh faktor eksogen dan endogen. Neoplasma ovarium yang mensekresi estrogen (sel granulosa atau fungsional tekoma) dan *polycystic ovarian syndrome* (*stein-leventhal syndrome*), yang mengakibatkan sekresi yang tinggi dari estrogen, yang menyebabkan hiperplasia endometrium dan kemudian menjadi kanker.[5,7,8]

Adenokarsinoma endometrium dibagi menjadi 2 tipe berdasarkan gambaran histomorfologi, patogenesis, dan prognosis.

Adenokarsinoma endometrium tipe 1, umumnya timbul dari hiperplasia endometrium. Pada tipe ini terdapat fokus hiperplasia di dalam karsinoma. Adenokarsinoma endometrium tipe 1 tergolong berdiferensiasi baik dan sulit untuk dibedakan dengan kelenjar endometrium normal. Tipe ini disebut adenokarsinoma tipe endometrioid[5,7,8] yang mempunyai ciri khas yaitu:

- Pada umumnya tipe ini tidak menginvasi sampai bagian dalam miometrium, dan prognosisnya baik.
- Tipe ini dijumpai pada 80-95% dari semua karsinoma endometrium.

Adenokarsinoma endometrium tipe 2, tipe ini tidak ada hubungannya dengan hiperplasia. Penderita tipe ini biasanya lebih tua dari penderita tipe 1 dan diferensiasinya buruk. Ciri khasnya[5,7,8] yaitu:

- Terdiri dari 10-15% dari kanker endometrium, dan prognosisnya buruk.
- Tidak ada hubungannya dengan estrogen.
- Derajat keganasannya tinggi dan potensial sangat ganas.
- Karsinoma serosa dan *clear cell* termasuk pada grup neoplasia ini.
- Tipe selain dari adenokarsinoma mempunyai resiko yang tinggi untuk terjadinya kekambuhan dan metastasis jauh.
- Prognosis jelek pada adenoskuamosa, *clear cell* dan tipe papiler.

Tabel 1. Tabel Klasifikasi Seluler dari Karsinoma Endometrium. (Dikutip dari kepustakaan[5] dengan modifikasi)

Klasifikasi Seluler
Endometrioid (75-80%)
Ciliary adenocarcinoma
Secretory adenocarcinoma
Papillary or villoglandular
Squamous differentiated adenocarcinoma
Adenochantoma
Adenosquamosa
Uterine papillary serous carcinoma (<10%)
Mucinous (1%)
Clear Cell (4%)
Squamous Cell (<1%)
Mixed (10%)
Undifferentiated

Faktor Risiko

Kanker endometrium adalah penyakit pada wanita pascamenopause. Median usia pada saat diagnosis adalah 61 tahun. Kira-kira 25% dari kanker muncul pada wanita premenopause, termasuk 5% yang didiagnosa pada wanita di bawah 40 tahun. Faktor risiko untuk kanker endometrium termasuk obesitas, diabetes, *menarche* yang dini dan/atau menopause yang terlambat, pengobatan sulih hormon estrogen atau tamoxifen, dan nulliparitas. Di antara wanita penderita kanker endometrium premenopause dengan berat badan normal terdapat peningkatan insidensi dari infertilitas, siklus menstruasi irregular, riwayat dari sindroma polikistik ovarium, dan tumor dari endometrium maupun ovarium.[7-9]

Gambaran Klinis

Lebih dari 90% penderita dengan karsinoma endometrium mengeluhkan adanya perdarahan dari vagina. Pada umumnya perdarahan dijumpai pada penderita pascamenopause. Pada premenopause mempunyai siklus haid yang abnormal. Jarang sekali pasien mempunyai keluhan penekanan atau rasa tidak nyaman pada pelvis, yang merupakan tanda dari ekstensi penyakit ekstra uterus.[5,7-11]

Pada umumnya pada wanita usia lanjut, stenosis servikal menyebabkan hematometra dan piometra yang menyebabkan tidak ada tanda perdarahan dari vagina. Tanda ini mempunyai prognosis yang buruk. Lebih dari 50% kasus piometra mempunyai karsinoma sewaktu dilakukan dilatase dan kuretase, dan kebanyakan merupakan karsinoma skuamosa, yang sangat jarang dijumpai pada karsinoma endometrium.[5]

Sebanyak 5-17% penderita adalah asimptomatis. Pada keadaan ini, penyakit sering kali ditemukan melalui pemeriksaan pap smear, atau secara tidak sengaja pada spesimen histerektomi atau pada gambaran radiologis abnormal pada uterus berupa penebalan dinding endometrium pada tampilan USG pelvis. [5,7-11]

Tindakan yang dilakukan untuk mendiagnosa kanker endometrium[5,7-11] adalah:

- Pada anamnesa dan pemeriksaan fisik harus diperhatikan ukuran dari uterus, keterlibatan dari leher rahim dan vagina, asites dan kelenjar getah bening.
- Laboratorium: pemeriksaan darah lengkap, kimia darah, tes fungsi hati, Ca-125 (meninggi pada 60% penderita), dan analisa urin.
- Biopsi endometrium merupakan diagnosis baku emas dengan sensitivitas 90% dan spesifisitas > 85%.
- Dilatase dan kuretase jika biopsi tidak bernilai diagnostik.
- Papsmear mempunyai sensitivitas yang terbatas.
- Pencitraan: foto toraks, CT-Scan atau MRI abdomen dan pelvis atau USG transvaginal untuk evaluasi.
- Sistoskopi dan rektoskopi.

Stadium

Ukuran kavum uteri, penemuan kuretase endoservikal, penemuan sistoskopi dan rektoskopi digunakan untuk menentukan stadium klinis pada kanker endometrium sampai tahun 1988. Akan tetapi sistem ini tidak dapat menentukan faktor prognosis yang penting seperti kedalaman invasi miometrium dan metastase kelenjar getah bening. Sistem tersebut telah menurunkan stadium tumor, 22% mempunyai stadium yang lebih rendah dari stadium pembedahan.[5,7-11]

Tabel 2. Sistim staging pembedahan berdasarkan FIGO tahun 1998. (Dikutip dari kepustakaan[5] dengan modifikasi)

Stage & Grade		**Description**
IA	G_1,G_2, G_3	Tumor limited to endometrium
IB	G_1,G_2, G_3	Invasion limited to <50% of the myometrium
IC	G_1,G_2, G_3	Invasion of >50% of the myometrium
IIA	G_1,G_2, G_3	Endocervical glandular involvement only
IIB	G_1,G_2, G_3	Cervical stromal invasion
IIIA	G_1,G_2, G_3	Tumor invades serosa and/or adnexa and/or positive peritoneal cytology
IIIB	G_1,G_2, G_3	Vaginal metastases
IIIC	G_1,G_2, G_3	A metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IVA	G_1,G_2, G_3	Tumor invasion to bladder and/or bowel mucosa
IVB	G_1,G_2, G_3	Distant metastases including intra-abdominal and/or inguinal lymph nodes
FIGO Histologic Grading		
G_1		< 5% non-squamous of non-morular solid growth pattern
G_2		5%-50% non-squamous of non-morular solid growth pattern
G_3		>50% non-squamous of non-morular solid growth pattern

Parameter prognosis seperti kedalaman invasi miometrium, sitologi peritoneal, keterlibatan kelenjar getah bening, perluasan ke leher rahim dan adneksa ditambahkan ke sistem staging 1988. *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) baru saja mengubah sistem staging kanker endometrium pada 2009.[5,10]

Penentuan stadium secara pembedahan pada kanker endometrium harus meliputi kumbah peritoneal untuk pemeriksaan sitologi, biopsi semua lesi yang

mencurigakan dengan eksplorasi pelvis dan abdominal, histerektomi radikal, salfingo oforektomi bilateral dan diseksi kelenjar getah bening pelvis dan paraaorta bilateral.[5,7,10]

Uterus diperiksa untuk menentukan ukuran tumor, kedalaman invasi miometrium, stroma servikal dan ekstensi glandular. Semua kelenjar getah bening pelvis dan paraaorta yang mencurigakan harus diperiksa patologinya.[5,7,10]

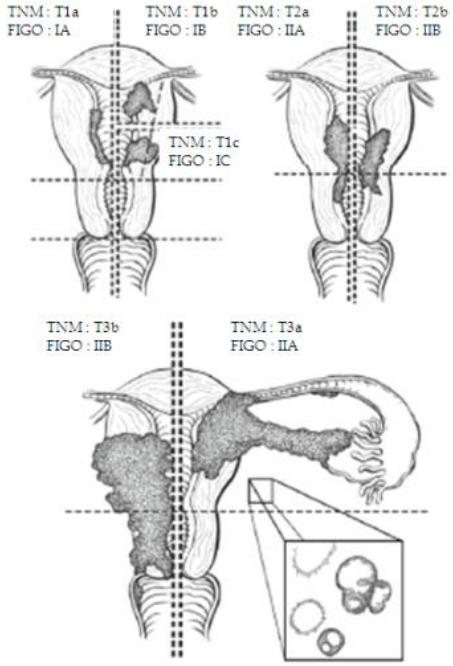
Tabel 3. Sistim staging FIGO 2010. (Dikutip dari kepustakaan[5])

2010 Figo Staging for Endometrial Cancer	
Stage I	Tumor limited to endometrium
Stage IA	Invasion to less than 50% of the myometrium
Stage IB	Invasion to greater than 50% of the myometrium
Stage II	Tumor invades stromal connective tissue of the cervix but not extend beyond uterus*
Stage IIIA	Tumor invades serosa and/or adnexa (direct invasion or metastases)
Stage IIIB	Vaginal involvement or metastases or parametrial involvement
Stage IIIC1	Metastases in pelvic lymph nodes
Stage IIIC2	Metastases in para-aortic lymph nodes with or without pelvic lymph nodes involvement
Stage IVA	Tumor invasion of bladder and/or bowel mucosa
Stage IVB	Distant metastases including intra-peritoneal disease and/or inguninal lymph nodes (no pathologic M0; use clinical M0)

* Endocervical glandular involvement only should be considered as stage I and not stage II

Faktor Prognostik

1. Invasi miometrium.
   Invasi miometrium yang dalam dapat meningkatkan risiko penyebaran ke kelenjar getah bening, perluasan ekstra uterus dan kekambuhan.[5,7]
2. Patologi.
   Selain tipe endometrioid, tipe yang lain meningkatkan risiko kekambuhan dan metastasis jauh.[5,7]
3. Differensiasi histologis (derajat keganasan).
   Selalu dihubungkan dengan peningkatan resiko kekambuhan.[5,7]
4. Invasi limfovaskular.
   Dijumpai kira-kira 15% pada kanker endometrium awal, tetapi resiko ini meningkat dengan peningkatan kedalaman invasi miometrium dan derajat keganasan tumor.[5,7]
5. Metastasis kelenjar getah bening.
   Ini merupakan faktor prognostik yang paling penting pada kanker endometrium pada tahap awal.[5,7]
6. Sitologi peritoneum.
7. Penyebaran ke adneksa.
   Mempunyai resiko tinggi untuk kambuh.[5,7]
8. Ukuran tumor.
   Pada ukuran tumor > 2 cm, penyebaran ke kelenjar getah bening lebih tinggi.[5,7]
9. Reseptor hormonal.
   Reseptor progesteron lebih menentukan prognosis daripada reseptor estrogen.[5,7] Progesteron cukup penting untuk mencegah kanker endometrium.[7]
10. Umur.
    Umur muda mempunyai faktor prognosis yang baik. Pada penderita dengan usia lanjut cenderung mempunyai tipe histologis dan derajat keganasan yang buruk.[5,7]



Gambar 10. Staging Kanker Endometrium. (Dikutip dari kepustakaan[5])

Radioterapi

Pada pasien dengan kanker endometrium yang tidak laik operasi atau menolak operasi dianjurkan untuk mendapat radiasi definitif dengan radiasi eksterna dan brakiterapi.[1,2,12-14]

Simulasi dilakukan dalam posisi terlentang, penderita diberikan penanda rektum dan vagina. Pemberian kontras oral dapat berguna untuk visualisasi dari usus.[5,10]

Batas-batas lapangan anterior-posterior:

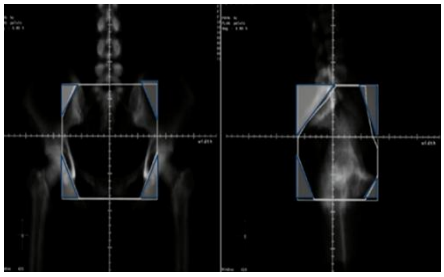
- Superior: antara vertebrae lumbal 4 dan 5 (pada keterlibatan kelenjar getah bening iliaka komunis batas atas dinaikkan setinggi L3-4).
- Inferior: jika vagina tidak terlibat dibawah foramen obturator, jika vagina terlibat dibawah tuberositas ischium.
- Lateral: Dinding pelvis ditambah 2 cm.

Batas-batas lapangan lateral:

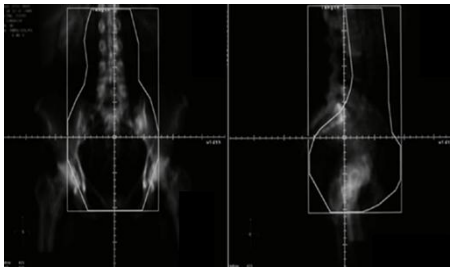
- Superior dan inferior sama seperti lapangan anterior posterior.
- Anterior: sampai pertengahan simfisis pubis.

- Posterior: antara vertebrae sakrum 2 dan sacrum 3 (atau 2 cm posterior dari perluasan tumor).

Keterlibatan kelenjar getah bening paraaorta/ pelvis bagian atas dilakukan radiasi paraaorta dengan lapangan radiasi *extended-field*.[5,10]



Gambar 11. Foto Simulator Lapangan Seluruh Pelvis AP dan Lateral



Gambar 12. Foto Simulator Lapangan *Extended Field*

Fraksinasi dosis:

- Radiasi pascaoperasi.
  Radiasi pelvis 45 Gy/1,8Gy. Jika ditemukan perluasan ke rongga pelvis, dosis total 50,4 Gy. Brakhiterapi puntung vagina (*vaginal cuff*) dosis 3 x 6-7 Gy (*high dose rate*/HDR). Brakhiterapi sebagai modalitas tunggal, dosis 6 x 5,5-6 Gy (HDR). [5,10]
- Radiasi preoperasi.
  Radiasi pelvis 45 Gy/1,8 Gy. Jika ada perluasan ke vagina, dosis total 50,4 Gy. Brakhiterapi intrakaviter 3 x 6-7 Gy (HDR).[5,10]
- Keterlibatan kelenjar getah bening paraaorta.
  Radiasi pelvis/paraaorta 45-50 Gy dilanjutkan brakhiterapi puntung vagina. Kelenjar getah bening besar yang tidak direseksi harus di *booster* sampai 60 Gy. *Intensity modulated radiotherapy* (IMRT) dianjurkan pada keadaan ini.[5,10]
- Radiasi seluruh abdomen.
  Dosis 30 Gy/ 1,5 Gy, lalu diikuti dengan radiasi pelvis dan paraaorta sampai 45 Gy untuk kanker serosa papiler (stadium 3-4).
  Batas atas dari lapangan seluruh abdomen 1 cm di atas diafragma. Perlu dipertimbangkan IMRT untuk meningkatkan jangkauan target dan menghindari sumsum tulang (*marrow sparing*).[5,10]
- Tidak laik operasi.
  Radiasi seluruh pelvis 45-50 Gy dan brakhiterapi 3 x 6-7 Gy (HDR).[5,10]

Pada lapangan radiasi *extended field*, batas atas sampai di atas lumbal 1, dianjurkan menggunakan perencanaan CT untuk menghindari ginjal dan dianjurkan menggunakan metode IMRT. Pada IMRT harus diberikan perhatian terhadap deliniasi target dan mempertimbangkan *internal treated volume* (ITV). Volume vagina pada saat dilakukan CT kosong atau penuh.[5]

Brakiterapi

Indikasi Brakhiterapi

Brakhiterapi endovaginal mencegah kekambuhan lokal di vagina. Indikasi spesifik dari brakhiterapi setelah total abdominal histerektomi-bilateral salfongoovorektomi (TAH-BSO) dan eksisi puntung vagina tergantung dari berbagai faktor resiko untuk kekambuhan vagina, yang biasanya terdiri dari stadium, derajat keganasan, kedalaman invasi miometrium, invasi ke leher rahim, histolopatologi dan batas sayatan. Indikasi untuk radiasi eksterna pelvis tergantung dari faktor resiko untuk kekambuhan pelvis, pada umumnya terdiri dari keterlibatan kelenjar getah bening, derajat keganasan, kedalaman dari invasi miometrium penyebaran ekstra uterin dan histolopatologi.[1,4,15]

Radiasi Pascaoperasi:

1. Stadium I FIGO
   Brakhiterapi pascaoperasi dilakukan berdasarkan faktor resiko individual untuk kekambuhan vagina.[15]
2. Stadium II/III FIGO
   Pada semua kasus, pembedahan diikuti oleh radiasi eksterna dan brakhiterapi pada puntung vagina.[15]

Tabel 4. Indikasi umum untuk brakhiterapi dan radiasi eksterna tambahan dipengaruhi oleh derajat keganasan dan kedalaman infiltrasi pada FIGO stadium 1

Stadium FIGO (pT1)	**Kedalaman infiltrasi**		
	A	B	C
Grade 1	-	BT	EBT + BT atau BT
Grade 2	-	BT	EBT + BT
Grade 3	BT	BT atau BT+EBT	EBT + BT

Pre-operatif Brakhiterapi

Dulunya, brakhiterapi preoperatif pada puntung vagina dilakukan secara rutin. Untuk stadium klinis FIGO II/III, ada 2 kemungkinan brakhiterapi vagina atau uterovagina. Brakhiterapi kemudian diikuti

dengan radiasi eksterna postoperasi jika ada faktor prognostik yang buruk (invasi miometrium, G2/3, stadium II/III, histolopatologi yang kurang disukai).[15]

Radioterapi Definitif

Jika pembedahan merupakan kontra indikasi, brakhiterapi seluruh uterus dan bagian atas dari vagina merupakan bagian yang penting dari pengobatan untuk tujuan kuratif. Radiasi eksterna diberikan jika ada faktor prognostik yang buruk pada stadium 1 (invasi miometrium > 50%, grade 3) dan selalu diberikan pada stadium II/III.[15]

Penentuan Volume Target pada Brakhiterapi

Brakhiterapi Pascaoperasi

Target dari penyinaran adalah mukosa vagina dari puntung vagina, termasuk didalamnya parut operasi, dan untuk sebagian penulis keseluruhan panjang dari dinding vagina. Akan tetapi, sekitar 90% dari kekambuhan terjadi pada puntung vagina dan hanya 10% terjadi pada bagian distal, terutama di regio periuretra. Kedalaman yang dipilih pada beberapa mm di bawah permukaan mukosa. Titik acuan adalah 5 mm di bawah permukaan vagina. Permukaan mukosa harus kontak langsung terhadap permukaan aplikator. Ketebalan dinding vagina (2-8 mm) dapat menjadi pertimbangan, terutama jika dinding sangat tipis, karena akan memberikan efek dosis pada dinding depan rektum. Perhatian khusus harus diberikan pada puntung vagina dengan permukaan dan bentuk yang iregular setelah pembedahan. Jika ada parut tebal atau jarak tertentu antara aplikator dan mukosa , titik acuan disesuaikan secara individual , tetapi lokasi puntung vagina yang berdekatan secara langsung dengan usus harus tetap dipertimbangkan.[15]

Brakhiterapi Preoperasi

Pada kasus brakhiterapi yang diberikan sebelum operasi, 1/3 atas dari vagina dimasukkan dalam volume target dengan kedalaman 5 mm ke dalam dinding vagina, pada stadium I. Pada stadium II, ismus uteri dan leher rahim dapat dimasukan dalam target volume.[15]

Radiasi Definitif

Clinical target volume (CTV) pada brakhiterapi uterus adalah tumor makroskopik dan penyebaran mikroskopik ke dinding uterus. Jika tumor terbatas pada dinding uterus (stadium I), seluruh uterus dan bagian yang bersebelahan dengan leher rahim dianggap sebagai CTV. Jika tumor bersebelahan dengan leher rahim dan meluas ke leher rahim (stadium II), lokasi ini harus secara lengkap dimasukkan sebagai CTV. Harus dilakukan deliniasi *gross tumor volume* (GTV) pada lokasi dan kedalaman tersebut dan CTV (seluruh kedalaman dinding uterus). Untuk alasan praktis, diameter keseluruhan dari dinding uterus biasanya diambil sebagai ketebalan dari CTV, termasuk didalamnya endometrium, lapisan yang berbeda dari miometrium dan serosa. Tergantung dari pola penyebaran, sebagian dari jaringan parametrium dapat dimasukkan sebagai target pada penderita dengan stadium I lanjut, II, dan III.[15] CTV untuk brakhiterapi vagina adalah punting vagina dan dinding vagina yang bersebelahan dengan sepertiga atas vagina.[15]

Untuk penentuan CTV yang ideal, informasi dari kuretase leher rahim atau uterus, histeroskopi dan pencitraan harus tersedia (MRI, USG, atau CT). Histeroskopi dapat menentukan lokasi tumor lebih akurat dalam rongga uterus, CT untuk deliniasi anatomi uterus dan organ kritis. USG dan MRI untuk lokasi, perkiraan volume tumor dan deliniasi dari perluasan makroskopis ke dinding uterus.[15]

Cara yang ideal untuk menentukan CTV adalah dengan melakukan histeroskopi dan MRI sebelum pemasangan aplikator, untuk mendapatkan perencanaan yang tepat untuk prosedur brakhiterapi uterus. Sebagai tambahan, MRI atau CT sebaiknya dilakukan pada saat aplikator terpasang di tempatnya.[15]

American Brachytherapy Society merekomendasikan penentuan dari ketebalan dinding uterus menggunakan CT, MRI atau USG. MRI memberikan informasi tambahan mengenai kedalaman dari miometrium dan invasi leher rahim.[1,15]

Teknik Brakiterapi

Aplikator standar untuk brakhiterapi vagina pada kasus pascaoperasi adalah:

- Aplikator silinder (diameter 20-40 mm) dan panjang (2,5-10 cm).[15,16]



Gambar 13. Gambar Aplikator Silinder

- 2 ovoid dengan ukuran yang berbeda dengan 1 saluran pada tiap ovoid.[15,16]

Aplikator standar untuk brakhiterapi vagina pada kasus preoperasi adalah:

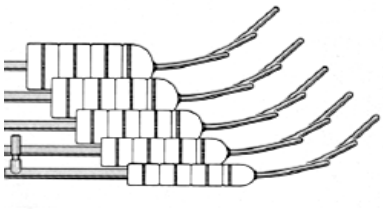
- Aplikator 2 atau 3 tandem. Peralatan standar ini terdiri dari 2 aplikator tandem dengan sudut diujungnya untuk mencapai kedua ujung uterus. Aplikator ke-3 dapat ditambahkan

untuk mencapai pertengahan dari fundus uteri. Aplikator difiksasi bersama setelah pemasangan. Teknik ini memberikan dosis yang sesuai pada uterus berukuran kecil atau sedang dengan perluasan tumor superfisial.[15,16]



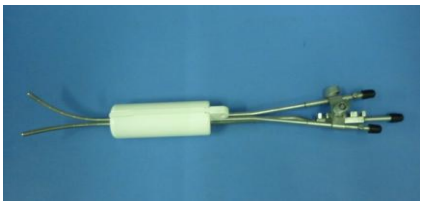
Gambar 14. Gambar Aplikator Rotte

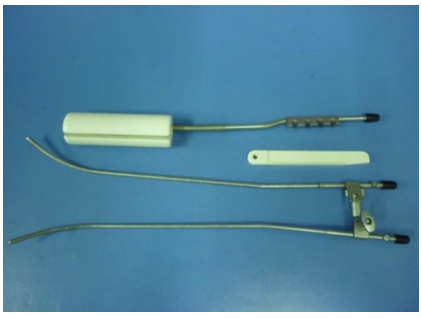
- Aplikator 1 tandem. Aplikator ini terdiri dari 1 tabung metalik yang bersudut dengan *flange* (menunjukkan panjang dari rongga uterus) yang terfiksasi pada silinder vagina. Aplikator ini hanya memberikan dosis yang adekuat pada uterus yang kecil dengan tumor superfisial.[15,16]



Gambar 15. Gambar aplikator 1 tandem dengan diameter yang berbeda

- Aplikator Martinez. Aplikator ini dibuat oleh Dr. Martinez di William Beaumont Hospital, Detroit, Michigan. Untuk mengobati karsinoma endometrium, aplikator ini mempunyai 2 tandem bersudut yang mengarah ke luar. Untuk mengurangi dosis mukosa vagina, aplikator ini dilengkapi dengan silinder vagina, untuk menjauhkan mukosa vagina dari sumber radiasi.[15-17]





Gambar 16. Gambar Aplikator Martinez

Teknik Pemasangan

Metode pemasangan tergantung dari ukuran uterus dan besar dari uterus yaitu makin besar uterus maka aplikator yang kaku akan kurang sesuai.[1,15] Untuk definisi target yang adekuat, anatomi dari korpus uteri, leher rahim dan rongga uteri (ketebalan dari dinding uterus) harus didokumentasikan dalam hubungannya dengan posisi aplikator.[1,15]

Cara yang paling mudah untuk memasang aplikator ini adalah dalam anastesi umum atau anastesi spinal, tetapi ini dapat juga dilaksanakan menggunakan kombinasi analgetik sistemik dan sedasi. [1,15] Pasien diposisikan di meja ginekologi pada posisi litotomi. Kandung kemih dikosongkan dengan menggunakan kateter. Pemasangan dimulai dengan pemeriksaan fisik untuk menilai posisi dan ukuran dari uterus.[1,15]

Pemasangan dimulai dengan memasukkan inspekulo. Kemudian dilakukan sondase untuk menentukan panjang dari rongga uterus dan menentukan arah kurvatura dari uterus. Tergantung dari teknik pemasangan, dilatasi dari ostium dan saluran leher rahim diindikasikan berdasar jumlah kateter yang akan dimasukkan.[1,15] Jika pada saat pemasangan aplikator di diagnosis piometra, penanganan khusus perlu dilakukan untuk mencegah penyebaran infeksi (misalnya perforasi). Pada brakhiterapi *low dose rate* (LDR), piometra merupakan kontraindikasi temporer.[1]

Pada aplikator 2 tandem (bentuk Y), 1 dari 2 aplikator dimasukkan dengan arah ke 1 sisi dari fundus. Aplikator ke-2 ke sisi yang berseberangan. Kemudian ke-2 aplikator ini digabung dan difiksasi. Aplikator ini distabilisasi oleh *vaginal packing.*[1,2,15]

Pada aplikator 1 tandem, aplikator dimasukkan ke rongga uterus sedalam yang diukur dengan sondase. Panjang ini ditandai dengan *flange* sehingga aplikator ini terfiksasi pada ujung dari portio. Fiksasi vagina diperoleh dengan silinder yang dimasukkan ke aplikator dan menekan *flange.*[1,15]

Untuk dokumentasi dari posisi aplikator dalam hubungannya dengan uterus, buli dan rektum dan sebagai dasar untuk perhitungan dosis, 2 foto radiologi orthogonal *isocenter* (AP dan lateral) diambil segera pada akhir pemasangan di mana dalam posisi yang sama dengan pada saat akan dilakukan prosedur brakhiterapi (supine, kaki rapat).[1,15]

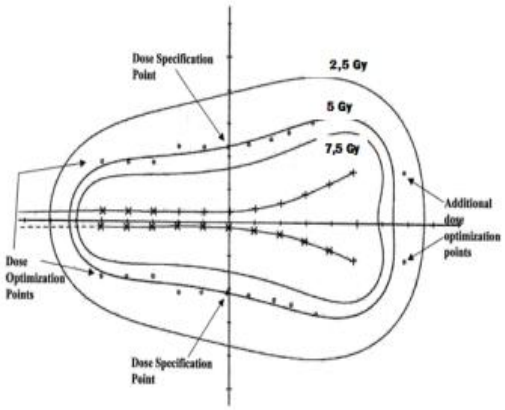
Perencanaan Radiasi

Perencanaan radiasi bersifat individual untuk tiap pasien tergantung ukuran uterus, bentuk dan lokasi tumor. Perencanaan dimulai berdasarkan radiografi orthogonal dan dosis diberikan pada "*uterine point*" yang didefinisikan titik yang terletak 2 cm di bawah pertengahan garis yang ditarik antara ujung dari ke-2 tandem, yang melebar ke lateral sampai setengah ketebalan maksimal uterus, titik A, dan pada kedalaman 0,5 cm sepanjang 3 cm proksimal vagina.

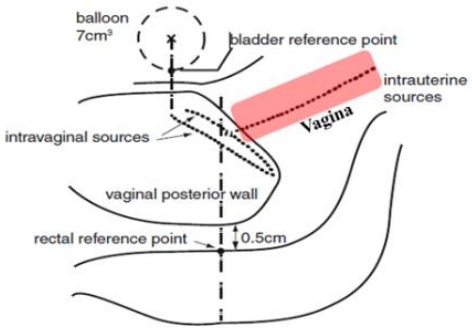
Keseluruhan panjang uterus dimasukkan dalam volume target untuk memastikan cakupan sepenuhnya dari fundus uteri.[2] Titik referensi ICRU untuk buli dan rektum harus dihitung untuk setiap pasien.[2,18]

Tidak ada konsensus untuk titik referensi isodosis yang dapat dianut, ada yang mengusulkan agar dosis diberikan ke titik "My" (miometrium). Titik ini terletak 2 cm lateral dari axis sentral uterus dan 2 cm dibawah ujung proksimal, yang berarti 2 cm di bawah fundus uterus. Karena bentuk uterus tidak kelihatan pada radiografi konvensional dan karena titik "My" hanya perkiraan, MRI mulai digunakan untuk perencanaan radiasi.[15,19]

Walaupun saat ini belum ada konsensus untuk titik referensi namun berdasarkan rekomendasi ABS, titik referensi harus disebutkan secara jelas dengan dosis yang diberikan. [20]

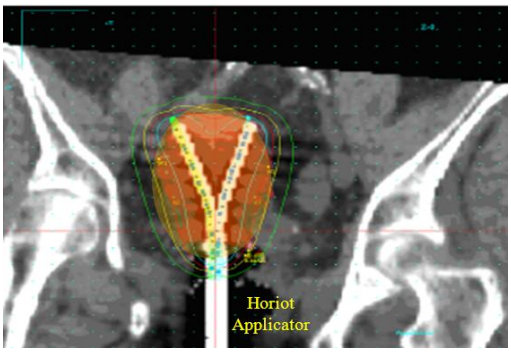


Gambar 17. Contoh dari distribusi isodose pada kasus kanker endometium inoperable dengan aplikator berbentuk Y. (Dikutip dari kepustakaan[2])



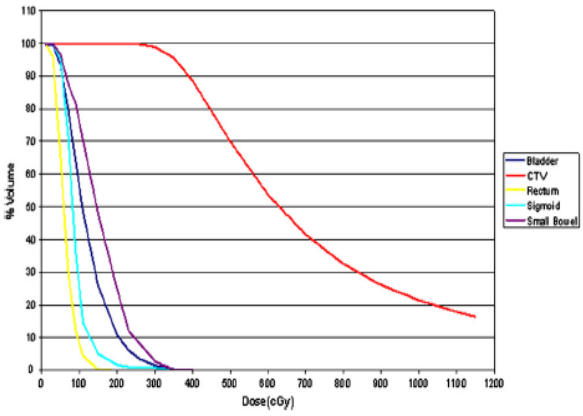
Gambar 18. Titik referensi untuk buli dan rektum berdasarkan ICRU-38 (Dikutip dari kepustakaan[5])

Saat ini, sistem perencanaan berkembang menjadi teknik 3 dimensional (3D) menggunakan gambaran CT-Scan. CTV termasuk didalamnya seluruh uterus, leher rahim dan vagina bagian atas. Volume organ kritis termasuk rektum, buli dan kolon sigmoid. Optimisasi planning dilakukan untuk meningkatkan cakupan daripada CTV dan membatasi dosis organ kritis dengan volume kurang atau sama dengan 2 cm^3 kurang dari 80% dosis yang diberikan.[2,21-23]



Gambar 19. Potongan koronal menunjukkan aplikator Y pada tempatnya dengan garis isodose 100% (merah) meliputi CTV (merah). (Dikutip dari kepustakaan[2])

Pada saat akan dimulai brakhiterapi, aplikator dihubungkan dengan saluran dari mesin *afterloading*. Setelah brakhiterapi selesai dan saluran dari mesin *afterloading* dilepaskan, pasien dikembalikan ke ruangan pemasangan, diposisikan dalam posisi litotomi dan aplikator dilepaskan. Dilakukan pemeriksaan terhadap leher rahim dan vagina. Pasien dirawat untuk observasi. Pada umumnya nyeri abdomen, tekanan darah, suhu, perdarahan vagina harus dimonitor.[1,15]



Gambar 20. DVH pada tenik brakiterapi 3D. (Dikutip dari kepustakaan[2])

Referensi dosis pada organ kritis[5,10] yaitu:

- Mukosa vagina bagian atas 150 Gy, mukosa vagina 1/3 tengah 80-90 Gy, mukosa vagina bagian bawah 60-70 Gy.
- Kegagalan fungsi ovarium 5-10 Gy. Sterilisasi dengan dosis 2-3 Gy.
- Usus halus < 45-50,4 Gy. Pada brakhiterapi, dosis *bladder point* < 75 Gy, *bladder point* < 70 Gy berdasarkan planning 2D.
- Untuk radiasi seluruh abdomen, penggunaan blok untuk ginjal untuk membatasi dosis pada ginjal < 15 Gy, blok hepar untuk memblok hepar lobus kanan setelah 25 Gy.

Komplikasi[5,10]

- Komplikasi TAH/BSO – mortalitas < 1%, infeksi, penyembuhan luka yang lambat, fistula dan perdarahan.
- Frekuensi dan urgensi dari miksi dan BAB.
- Stenosis vagina dapat dicegah dengan pengunaan dilator.
- Trombositipenia dengan *whole abdominal radiation therapy* (WART).

Prognosis

Penelitian retrospektif menunjukkan *cancer specific survival rates* pada pemberian radiasi sebagai modalitas tunggal dapat mencapai 80-85% dalam 5 tahun.[11,24]

Disease-specific survival rates 75-85% dan *recurrence rate* lokal 10-20% telah dilaporkan pada penderita kanker endometrium dengan stadium klinis I atau II yang diterapi dengan radiasi saja. Prognosis pada pasien ini dihubungkan dengan stadium klinis dan histopatologi derajat keganasan.[25]

Kucera dkk, menggunakan terapi brakhiterapi intrakaviter untuk mengobati 228 pasien dengan kanker endometrium stadium I yang secara medis kontraindikasi untuk menjalani pembedahan. *Overall survival rates* untuk 5 dan 10 tahun adalah 59,7% dan 30,2%, dan *specific survival rates* untuk penyakit pada 5 dan 10 tahun adalah 85,4% dan 75,1%.[25,26]

Rose dkk, melakukan studi retrospektif radiasi definitif pada kanker endometrium didapatkan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna untuk *survival* antara radioterapi definitif pada penderita dengan resiko tinggi pembedahan dibandingkan dengan penderita yang mendapat pembedahan dan radiasi pascabedah.[27]

Nguyen dan Petereit melaporkan brakhiterapi HDR memberikan kontrol lokal yang baik (88%) namun dihubungkan dengan kecacatan perioperasi yang tinggi.[25,28] Petereit juga menyarankan morbiditas perioperatif dapat dikurangi dengan menggunakan aplikator tandem dan silinder sebagai pengganti aplikator tandem dan ovoid untuk mengurangi waktu pasien dalam posisi litotomi yang sering dihubungkan dengan peningkatan insidensi dari *deep venous thrombosis* (DVT).[25,29]

Wegner dkk, melakukan penelitian pada penderita kanker endometrium usia lanjut yang secara klinis tidak dapat dioperasi. Penderita hanya diterapi dengan radioterapi definitif. Hasil dari penelitian ini *overall survival rates* 89% pada tahun ke-1 dan 28% pada tahun ke-2. *Disease specific survival rates* 93% pada tahun ke-1 dan 73% pada tahun ke-3.[30]

Follow-up

Pemeriksaan fisik tiap 3 bulan selama 2 tahun pertama, kemudian tiap 6 bulan selama 3 tahun berikutnya, kemudian tiap tahun setelah tahun ke-5. Sitologi vagina dilakukan setiap 6 bulan selama 2 tahun, kemudian tiap tahun. Penanda tumor Ca-125 dapat dipertimbangkan pada setiap *follow-up*. Pemeriksaan foto roentgen dada dilakukan tiap tahun. Pemeriksaan CT-Scan atau MRI dilakukan jika diindikasikan.[5,11]

Rangkuman

Penderita kanker endometrium yang menolak tindakan pembedahan atau secara klinis tidak bisa dioperasi dapat diberikan radiasi kuratif definitif dengan menggunakan radiasi eksterna dan brakhiterapi. Brakhiterapi pada kasus ini menggunakan aplikator khusus. Angka keberhasilan dari pengobatan kanker endometrium dengan radiasi saja pada kasus yang menolak tindakan pembedahan atau secara klinis tidak bisa dioperasi cukup menjanjikan.

Daftar Pustaka

1. Nag S, Erickson B, Parikh S, et al. The american brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:779–790
2. Coon D, Beriwal S, Heron DE, et al. High dose rate "Y" applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer: 10-year results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:779–783
3. Solhjem MC, Petersen IA, Haddock MG. Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical stage I endometrial cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62:1379–1384
4. Wong FCS, Wong JSY, Sze WK, Tung SY. Adjuvant treatment for endometrial carcinoma. J HK Coll Radiol 2008:11:3-12
5. Beyzadeoglu M, Ebruli C, Ozyigit G. Gynecological cancers. In: Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C, editors. Basic radiation oncology. Berlin: Springer Verlag; 2010
6. Uschold GM, Andersen JE. Gynecological tumors. In: Washington CM, Leaver D, editors. Principles and practice of radiation therapy. 3rd ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2010
7. Creasman WT. Adenocarcinoma of the uterus. In: Creasman WT, Disaia PJ, editors. Clinical gynecologic oncology 7th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2007
8. Chu CS, Lin LL, Rubin SC. Cancer of the uterine body. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA editors. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008

9. Cardenes HR, Look K, Michael H, Cerezo L. Endometrium. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008
10. Bermudez RS, Huang K, Hsu IC. Endometrial cancer. In: Hansen EK, Roach M, editors. Handbook of evidence-based radiation oncology 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 2010
11. Lee KM. Endometrial cancer. In: Lu JJ, Brady LW, editors. Radiation oncology an evidence-based approach. Berlin: Springer Verlag; 2008
12. Niazi TM, Souhami L, Portelance L, et al. Long-term results of high-dose-rate brachytherapy in the primary treatment of medically inoperable stage I-II endometrial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1108–1113
13. Citron JR, Sutton H, Yamada SD, Mehta N, Mundt AJ. Pathologic stage I-II endometrial carcinoma in the elderly: radiotherapy indications and outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;13:1432–1438
14. Knocke TH, Kucera H, Weidinger B, et al. Primary treatment of endometrial carcinoma with high-dose-rate brachytherapy: Results of 12 years of experience with 280 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:359–365
15. Potter R, Gerbaulet A, Meder CH. Endometrial cancer. In: Gerbaulet A, Puller R, Mazeron JJ, Meertens H, Umbergen EV, editors. The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. Brussels: ESTRO; 2002
16. Visnawathan AN, Petereit DG. Gynecologic brachytherapy. In: Devlin PM, editor. Brachytherapy applications and techniques. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007
17. Martinez endometrial applicator set [internet]. 2010 [cited 2010 Sept]. Available from: http://www.nucletron.com/en/ProductsAndSolutions/Pages/MartinezEndometrialApplicatorSet.aspx.
18. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU report. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1985. Report No.: 38
19. Ladner HA, Pfleiderer A, Ladner S, Karck AU. Brachytherapy for treating endometrial cancer. In: Joslin CA, Flynn A, Hall EJ, editors. Principles and practice of brachytherapy. London : Arnold; 2001
20. Montemaggi P, Guerrieri P, Federico M, Montellaro G. Clinical applications of brachytherapy: Low-dose-rate and pulse-dose-rate. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008
21. Gao M, Albuequerque K, Chi A, Rusu I. 3D CT-based volumetric dose assessment of 2D pans using GEC-ESTRO guidelines for cervical cancer brachytherapy. Brachytherapy 2010; 9: 55-60
22. Potter R, Meder CH, Limbergen EV, Barillot I, Brabandere MD et al. Recommendations from gynecological GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. Radiother Oncol 2006; 78: 67-77
23. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: A Survey of The American Brachytherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:104–109
24. Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT et al. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patient with stage I and II endometrioid carcinoma wih endometrium. Gynecol Oncol 61: 189-196
25. Jhingran A, Eifel PJ. The Endometrium. In: Cox JD, Ang KK, editors. Radiation oncology rationale, technique, results 9th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010
26. Kucera H, Knocke TH, Kucera E, et al. Treatment of endometrial carcinoma with high-dose-rate brachytherapy alone in medically inoperable stage I patients. Acta Obstet Gynecol Scand 1998;77: 1008-1012
27. Rose PG, Baker S, Kern M, et al. Primary radiation therapy for endometrial carcinoma: A case controlled study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:585–590
28. Nguyen TV, Petereit DG. High-dose-rate brachytherapy for medically inoperable stage I endometrial cancer. Gynecol Oncol 1998; 71:196-203
29. Petereit DG, Sakaria JN, Chappel RJ. Perioperative morbidity and mortality of high dose rate gynecologic bracytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 42: 1025-1031
30. Wegner RE, Beriwal S, Heron DE et al. Definitive radiation therapy for endometrial cancer in medically inoperable elderly patients. Brachytherapy. 2010; 9: 260-265

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Laporan Kasus

Radioterapi pada Kehamilan: Laporan pada Kasus Kanker Laring

Dian Bajora Nasution[1], R. Susworo[2]

1. *Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP Adam Malik , Medan*
2. *Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima 18 Desember 2010
Disetujui 18 Februari 2011

Alamat Korespondensi:
Dr. Dian Bajora Nasution, SpRad
Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran USU, RSUP Adam Malik, Medan
Jl. Dr. T. Mansur No. 5, Medan
Email: dbn301067@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Kanker pada kehamilan merupakan kasus jarang, namun adanya penderita kanker saat masa reproduksi meningkatkan kemungkinan adanya kasus kanker dengan kehamilan. Penentuan terapi radiasi dengan dosis tinggi pada kasus-kasus kanker dengan kehamilan seyogyanya memperhatikan dosis yang akan diterima oleh janin. Disamping itu perencanaan radiasi diharapkan mengurangi paparan dosis pada janin elama radiasi. Dilaporkan kasus kanker laring dengan kehamilan yang memperoleh radiasi pada daerah kepala-leher.

Kata kunci: radiasi, kanker, kehamilan, janin

Cancer in pregnancy is a rare case, but the existence of cancer patients during the reproductive period increases the likelihood of cancer cases with pregnancy. Determination of high-dose radiation therapy in cancer cases with pregnancy should pay attention to the doses received by the fetus. Besides, plans are expected to reduce the radiation exposure of radiation dose to the fetus. Reported case of laryngeal cancer with radiation to obtain pregnancies in the head-neck region.

Key words: *irradiation, cancer, pregnancy, fetus*

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Kanker bersamaan dengan kehamilan merupakan kasus yang jarang terjadi, diperkirakan insidensi kebersamaan ini sekitar 0,02-0,1 % dari seluruh kehamilan.[1] Beberapa laporan menyatakan, kemungkinan terjadi peningkatan insidensi kebersamaan ini sekarang maupun masa akan datang. Peningkatan ini disebabkan karena meningkatnya insidensi kanker pada masyarakat, termasuk pada wanita yang masih berusia reproduksi, disertai perubahan gaya hidup yang menunda kehamilan ke usia lebih tua.[2] Umumnya jenis kanker yang terjadi bersamaan dengan kehamilan adalah kanker dengan insidensi cukup tinggi pada usia reproduksi, seperti kanker payudara, leher rahim, limfoma dan lekemia.

Radiasi setelah konsepsi dapat mengakibatkan efek somatik, teratogenik dan genetik.[2] Efek somatik merupakan efek yang terjadi pada seseorang sepanjang hidupnya setelah terpapar radiasi, seperti efek karsinogenesis, sterilitas, kekeruhan lensa mata, dan pemendekan usia kehidupan. Efek teratogenik adalah efek malformasi atau anomali kongenital yang dapat terjadi dalam bentuk gangguan struktur, fungsi maupun metabolik dan gangguan ini telah terlihat sewaktu lahir. Efek genetik adalah efek maupun perubahan genetik yang diberikan kepada turunan individu yang mendapatkan radiasi sebelum terbentuk konsepsi dari turunannya.

Laporan Kasus

Seorang wanita umur 37 tahun dikirim dari Departemen Telinga Hidung Tenggorokan, Kepala dan Leher (THT-KL) ke Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tanggal 29 April 2008 dengan diagnosis Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) Laring T4N0M0 pasca laringektomi total. Dari anamnesis didapatkan suara serak sejak 6 bulan sebelum ke RSCM kemudian disertai sesak nafas yang semakin memberat. Pemeriksaan CT Scan tanggal 26 Februari 2008 didapatkan kesan lesi yang menyangat kontras pada dinding laring setinggi glotis dan subglotis yang melibatkan pita suara sampai ke daerah paralaring dan menyebabkan penyempitan lumen laring di daerah tersebut. Tidak tampak pembesaran KGB regional. Telah dilakukan trakeostomi pada Januari 2008 dan laringektomi total pada Maret 2008.

Hasil pemeriksaan histopatologi tanggal 12 Maret 2008 adalah KSS berkeratin berdiferensiasi sedang. Batas sayatan trakea bebas tumor. Massa tumor menginfiltrasi tiroid.

Dilakukan radiasi eksterna portal laterolateral 33 x 2 Gy menggunakan ^{60}Co. Radiasi dimulai 18 Juni 2010. Pasca radiasi ke-24 (20 Juli 2008) pasien kontrol ke poliklinik dengan keluhan amenorhoe sejak 2 bulan yang lalu. Dilakukan USG fetomaternal (22 Juli 2008) dengan kesan kehamilan tunggal hidup sesuai dengan kehamilan 12-13 minggu.

Dilakukan pengukuran dosis yang diterima janin (22 juli 2008), jarak dari sentrasi lapangan ke fundus 39 cm, ketebalan anteroposterior dan lateral di setinggi fundus 18 dan 29 cm. Dilakukan perhitungan dengan perkiraan dosis di fundus adalah 0,054 Gy setelah pemberian dosis 66 Gy di daerah laring. Radiasi diputuskan untuk dilanjutkan dan pasien setuju melanjutkan radiasi setelah dilakukan *informed consent*. Pasca radiasi 66 Gy pasien tidak kontrol ke poliklinik Radioterapi maupun poliklinik Telinga Hidung dan Tenggorokan, Kepala dan Leher (THT-KL) RSCM. Pada tanggal 23 Maret 2009 suami pasien dapat dihubungi melalui telefon dan menyatakan pasien saat ini masih dalam keadaan baik. Anak lahir dengan Sectio Caesarea (SC) karena tali pusat melilit leher, lahir dalam keadaan sehat dan saat ini pada usia 3 bulan perkembangan anak baik.

.

Diskusi

Perkembangan prenatal dimulai dari preimplantasi - embrionik sampai perkembangan janin bersifat radiosensitif. Hal ini disebabkan, karena dalam perkembangan ini sel-sel mempunyai laju proliferasi tinggi dan pengaruh proses diferensiasi serta migrasi sel yang terjadi selama perkembangan prenatal. Perbedaan tingkat laju proliferasi, proses diferensiasi, dan migrasi sel yang terjadi selama kehamilan menyebabkan perbedaan sensitivitas dan perbedaan efek yang dapat terjadi akibat radiasi selama kehamilan.[3] Efek yang dapat terjadi setelah radiasi: 1. Letal. Efek letal paling dominan terjadi apabila radiasi dilakukan pada periode preimplantasi dan awal embrionik karena sulitnya perbaikan sel yang telah mengalami kerusakan pada periode ini. Data letal pada embrio manusia, terutama pada awal kehamilan, masih sedikit yang diketahui karena tingginya frekwensi *embryonic loss* di populasi umum. Data yang ada adalah data letalitas primer janin manusia pada pasien wanita hamil yang mendapatkan radioterapi daerah abdomen selama periode embrionik atau organogenesis dengan dosis 3,6 dan 5 Gy telah dapat mengakibatkan aborsi.[3,4,5] 2. Malformasi anatomi. Insidensi malfomasi dominan terjadi setelah embrio berada di periode embrionik sampai awal janin, sedangkan selama periode janin sampai lahir kemungkinan terjadinya malformasi lebih kecil dan ringan. Efek malformasi akibat radiasi tergantung dosis dan laju dosis. Probabilitas terjadi malformasi meningkat dengan bertambahnya dosis diterima dan hubungan ini diawali dengan dosis ambang.[3,4,6] 3. Retardasi mental berat. Efek retardasi mental pada periode janin merupakan efek deterministik. Retardasi mental beresiko tertinggi di periode awal janin (8-15 minggu). Dosis ambang efek ini 0,3 Gy[7] dengan penurunan IQ hingga 30 point per Gy pada usia kehamilan 8-5 minggu.[3,4] 4. Retardasi pertumbuhan. Retardasi pertumbuhan ditandai dengan penurunan tinggi dan berat badan, umumnya terjadi akibat radiasi di periode organogenesis dan awal janin.[3,4] 5. Sterilitas. Pada keadaan sel gonial imatur selama periode organogenesis maupun janin, efek sterilitas terjadi dengan dosis yang lebih rendah dibandingkan pada orang dewasa.[3,4] 6. Induksi kanker. Diperkirakan resiko absolut untuk *fatal cancer* pada usia 0-15 tahun setelah radiasi intrauterin sekitar 0,006%/mGy dan untuk sepanjang hidup sekitar 0,015%/mGy.[2,3,4]

American Association of Physicists in Medicine (AAPM report No. 50) secara umum membagi dosis radiasi berdasarkan kemungkinan resiko terhadap janin[4], sebagai berikut:

- < 0,05 Gy kecil risiko terjadi kerusakan
- 0,05-0,10 Gy risiko tidak dapat dipastikan
- 0,10-0,50 Gy risiko signifikan untuk terjadi kerusakan selama trisemester I
- >0,50 risiko tinggi untuk terjadi kerusakan pada semua trisemester

The International Commission on Radiological Protection (ICRP) dalam rekomendasi tahun 2007 kembali menegaskan dosis ambang untuk terjadinya malformasi adalah sekitar 100 mGy dan risiko untuk terjadinya kanker selama kehidupan pada radiasi intrauterin adalah sama dengan risiko pada radiasi yang diberikan setelah usia awal anak.[7] Saat dilakukan radioterapi pada penderita kanker bersamaan dengan kehamilan, janin dapat terpapar radiasi karena divergensi radiasi, kebocoran berasal dari *machine head* sumber radiasi, dan radiasi hambur (hambur kolimator, *beam modifier*, hambur internal pasien, hambur ruangan).

Batasan kebocoran *source housing* yang masih diperbolehkan dapat dilihat dari NRCP report 102, untuk pesawat teleterapi ^{60}Co pada posisi digunakan, kebocoran tidak boleh melebihi 0,1% dari dosis yang digunakan di jarak satu meter dari sumber.[9] Radiasi dihamburkan ke segala arah dengan jumlah hamburan tergantung dari intensitas radiasi awal, kualitas radiasi, luas area (ukuran lapangan radiasi), dan sudut hamburan. Rasio dosis hamburan terhadap dosis awal biasanya dalam α dan untuk radiasi megavolt, α biasanya diasumsikan sebesar 0,1% untuk hamburan 90^0. Besar dosis radiasi di luar lapangan atau dosis periferal dapat diperoleh dengan cara perhitungan maupun pengukuran.

Faktor-faktor yang mempengaruhi dosis periferal adalah: 1. Jarak. Penurunan dosis periferal di

suatu tempat berbanding eksponensial dengan jarak dari tepi lapangan ke tempat tersebut. Dalam perhitungan dosis janin, jarak dapat berubah sesuai dengan usia kehamilan. Selain itu besar sudut sentral sinar primer terhadap janin (*scatering angle from central ray*) juga mempengaruhi besarnya rasio dosis hamburan terhadap dosis sinar primer. Jarak *gantry* ke janin dan jarak *gantry* ke sentrasi lapangan menentukan besar sudut.[9,10] 2. Profil dosis ke luar lapangan, yaitu energi radiasi, ukuran lapangan, kedalaman, dan *design* accelerator.[9,10]

Dilakukan perhitungan dosis periferal pada pasien dengan kehamilan di Departemen Radioterapi RSCM menggunakan rumus[11], sebagai berikut:

Radiasi foton:

DLR = d X PDD fundus/PDD tumor X (100 cm/L)^{2}XAXF

DISR = d X α X PDD fundus x (100cm/L)^2

Dosis yang diterima = DLR + DSR

Keterangan

DLR : *Dose Leakage Radiation* (Dosis Radiasi Kebocoran)

DISR : *Dose Internal Scatter Radiation* (Dosis Radiasi Hamburan Internal)

PDD : *Percentage Depth Dose* (Persentase Dosis Kedalaman)

L : Jarak fokus ke fundus

F : Faktor konversi, dimana energi lebih besar atau sama dengan 1 MV adalah 1

A : Batas kebocoran yang diizinkan, untuk megavolt adalah 0,1% dosis primer pada jarak satu meter

α : Rasio dosis hamburan terhadap dosis awal disudut hambur 90^0 adalah 0,1%

Besar dosis periferal dapat diperoleh dengan pengukuran, seperti menggunakan alat pengukur dosimetri Thermo Luminenscent Dosimetri (TLD). Sebelum digunakan, TLD terlebih dahulu dikaliberasi dengan alat ukur absolut Ionization Chamber. Pengukuran biasanya dilakukan di fantom dan dapat juga dilakukan di permukaan kulit pasien pada tiga titik, yaitu fundus, umbilikus, dan pertengahan simfisis pubis. Tetapi pengukuran kadang-kadang memerlukan banyak waktu karena luasnya pengukuran dosimetrik dan diperlukannya kontruksi fantom yang sesuai dengan geometri anatomi pasien, dalam keadaan seperti ini dapat digunakan data yang telah ada.[12,13]

Upaya mengurangi dosis janin

Untuk mengurangi dosis pada janin dapat dilakukan: 1. Proteksi di simulator: Memperhatikan masalah proteksi radiasi pada saat simulator, seperti: menggunakan fluoroskopi seminimal mungkin guna mengurangi terpajannya pasien pada sinar-x secara berlebihan, hindari pembukaan kolimator yang terlalu lebar saat memulai simulator. Pemakaian apron dapat melindungi pasien dari sinar hambur dan kebocoran dari sumber sinar-x, tetapi tidak dapat mengurangi sinar hambur internal. Sedangkan pada simulator berbasis CT dapat dilakukan dengan memperhatikan faktor kondisi sinar-x, menghindari potongan (*slice*) yang tidak perlu atau berulang.[4,13] 2. Modifikasi teknik radiasi. Penggunaan pesawat teleterapi ^{60}Co sebaiknya dihindarkan karena dosis radiasi pada jarak di atas 10 cm dari tepi lapangan lebih besar pada pesawat ^{60}Co dibandingkan menggunakan pesawat sinar-x (Linear Accelerator). Penggunaan sinar foton dengan energi lebih tinggi dapat mengurangi hamburan radiasi ke luar lapangan, tetapi penggunaan energi lebih dari 10 MV tidak dianjurkan karena menghasilkan hamburan neutron. Pemilihan sudut *gantry* dan sudut hambur dengan tujuan menjauhkan *gantry* dari janin dapat mengurangi paparan dosis ke janin. Membatasi luas lapangan dapat mengurangi radiasi hambur internal. Menghindari penggunaan *wedge* dapat mengurangi hamburan radiasi ke luar lapangan[14] dan penggunaan *tertier multi leaves collimator* (MLC) dapat mengurangi radiasi hambur dari kolimator primer dan sekunder. Pada metode radiasi dengan *intensity modulated radiation therapy* (IMRT) biasanya Monitor Unit (MU) yang digunakan lebih besar dibandingkan radiasi konformal biasa, mengakibatkan dosis periferal pada IMRT lebih besar dibandingkan konformal biasa.[4,13,15-17] 3. Penggunaan pelindung khusus (*special shields*).[4] Pelindung (*shielding*) dapat digunakan sebagai pelindung terhadap radiasi di atas diafragma dan ekstremitas bawah dari arah anterior, posterior, dan lateral. Tetapi untuk perlindungan radiasi dari lapangan oblik sulit dilakukan karena beratnya konstruksi pelindung. Keamanan adalah faktor yang harus diperhatikan dalam penggunaan pelindung, karena beratnya pelindung maka kekuatan kontruksi dan pendukung harus diperhatikan. Penggunaan pelindung dapat mengurangi dosis radiasi yang diterima janin sampai sekitar 50%. Sebelum penggunaan pelindung juga harus dipertimbangkan faktor-faktor yang paling mempengaruhi dosis periferal.[4] Faktor-faktor tersebut antara lain: a. Dalam jarak 10 cm dari tepi lapangan hamburan kolimator dan hamburan internal merupakan komponen besar pembentuk dosis periferal. b. Jarak 10-20 cm dari tepi lapangan hamburan kolimator berkurang, sedangkan komponen besar pembentuk dosis periferal adalah hamburan interna. Pada jarak ini hamburan kolimator dan kebocoran *machine head* ikut membentuk dosis periferal. c. Jarak sekitar 30 cm dari tepi lapangan komponen hamburan interna dan kebocoran *machine head* mempunyai kontribusi yang sama dalam pembentukan dosis periferal. d. Jarak lebih dari 30 cm dari tepi lapangan kebocoran dari *machine head* yang paling berperanan dalam pembentukan dosis periferal.

Pemahaman tersebut perlu karena pelindung hanya dapat mengurangi dosis periferal yang berasal dari hamburan kolimator dan kebocoran *machine head*, sedangkan hamburan interna tidak dapat dikurangi dengan pelindung.

Jenis-jenis pelindung

Terdapat tiga rancangan pelindung: 1. *Bridge over patient*, merupakan alat pelindung yang mudah, memakai timah dengan ketebalan 5-7 cm atau *cerrobend* dengan ketebalan 6-8 cm, diletakkan pada pasien (seperti lapangan mantel) yang akan mendapat radiasi dari anterior. Posisi pasien terlentang, alat pelindung diletakkan di atas, batas superior diletakkan 2 cm lebih rendah dari batas bawah lapangan radiasi untuk mengurangi kebocoran dan sinar hambur kolimator. Kerugian metode ini adalah pada saat radiasi dari arah posterior, maka posisi pasien harus terlungkup dengan pelindung diletakkan di atas.[4] 2. *Table over treatment couch*, dapat dipakai untuk lapangan anterior, posterior, dan lateral dengan bantuan rak kayu untuk meletakkan timah. Untuk lapangan posterior posisi pasien tetap terlentang, timah diletakkan di bawah abdomen tanpa bantuan rak kayu. Pada lapangan lateral: timah diletakkan di samping. Kelebihan metode ini posisi pasien tetap. Sedangkan kekurangannya adalah beban yang sangat berat (200 kg), melebihi berat yang dianjurkan untuk meja terapi. Posisi timah setiap hari harus diposisikan sebagaimana seharusnya supaya tidak melukai pasien maupun petugas.[4] 3. *Mobile shield.* Kelebihan metode ini mudah diletakkan di atas pasien tanpa membebani meja terapi. Berat satu unit 200 kg, ketebalan timah setiap sisi 4 cm. Untuk terapi lapangan posterior dibuat satu pelindung posterior, dapat dipindahkan dengan mudah, namun harganya mahal.[4]

Cara mengurangi dosis radiasi pada janin

Dari *American Association of Physicists in Medicine* (AAPM report No. 50)[4] dan *The International Commission on Radiological Protection* (ICRP publication 84)[13]direkomendasikan:

1. Sebelum radioterapi
   Sebelum radioterapi, sangat penting memastikan status kehamilan pasien dalam usia reproduksi. Status kehamilan didapatkan dari anamnesis, riwayat terdahulu, maupun dengan pemeriksaan test kehamilan. Apabila pasien tidak hamil, tetapi dalam usia reproduksi, sebaiknya pasien dianjurkan menghindari kehamilan sampai efek samping akut radioterapi dan terapi lainnya berakhir serta kontrol tumor yang adekuat. Apabila pasien diketahui hamil, tidak terdapat peraturan pasti dan cepat, keputusan biasanya tergantung dari hasil *informed consent* pasien beserta pasangannya dan hasil pembicaraan tim yang melibatkan profesi onkologi yang menangani (radioterapi, ginekologi, bedah, dll.), obstetri, psikolog, pekerja sosial dan rohaniawan. Faktor-faktor yang dipertimbangkan sebelum radioterapi adalah:
   - Stadium dan agresifitas tumor
   - Efek potensial dari sistem hormonal kehamilan terhadap tumor
   - Ragam dan lamanya terapi, keberhasilan dan komplikasi terapi
   - Akibat dari penundaan terapi
   - Efek yang diharapkan terhadap penyakit maternal dan risiko terhadap janin
   - Stadium dan jumlah kehamilan
   - Pemeriksaan keadaan janin dan monitoring
   - Bagaimana dan kapan janin dapat dilahirkan dengan selamat
   - Kapan kehamilan sebaiknya diterminasi
   - Isu legal, etik, dan moral
2. Selama radioterapi:
   Teleterapi daerah luar pelvis relatif dapat dilakukan selama kehamilan. Dianjurkan perhitungan dan pengukuran dosis janin yang teliti disertai penggunaan pelindung tambahan. AAPM dan ICRP telah merekomendasikan:
   - Selesaikan seluruh rencana seperti keadaan pasien tidak hamil. Apabila janin berada di dekat lapangan terapi, hindari pengambilan film portal lokalisasi dengan kolimator terbuka dan hindari blok.
   - Pertimbangkan modifikasi rencana terapi yang dapat mengurangi dosis di janin dengan mengubah ukuran lapangan, sudut, energi radiasi, dan *field trimmers*.
   - Perkirakan dosis janin tanpa pelindung khusus, gunakan fantom untuk mengukur dosis di simfisis pubis, fundus, dan titik tengah umbilikus
   - Apabila dosis janin lebih dari 50-100 mGy, pelindung dikonstruksi dengan 4-5 *half value layer of lead*. Ukur dosis janin di fantom untuk simulasi terapi dengan menggunakan pelindung, atur kuantitas radiasi dan lokasi
   - Dokumentasikan rencana terapi dan diskusikan dengan staf yang terlibat dalam penataan (*set up*) pasien. Dokumentasikan pelindung (seperti dengan fotografi).
   - Periksa berat dan keterangan spesifikasi penyanggah beban atau aspek lainnya dari pendukung pelindung
   - Hadir selama awal terapi untuk memastikan pelindung terpasang dengan benar
   - Monitor ukuran dan pertumbuhan janin selama terapi dan kalau perlu pemeriksaan ulang dosis janin
   - Di akhir terapi, dokumentasi dosis total termasuk rentang dosis janin selama terapi
   - Pertimbangkan untuk merujuk pasien ke institusi lain apabila peralatan atau personal tidak dapat memperkirakan dan menguragi dosis janin.

   Selain itu terdapat tambahan rekomendasi sebagai berikut:
   - Profesi medik yang melakukan radiasi sebaiknya telah memahami efek radiasi terhadap janin dan embrio. Pada level diagnostik memahami efek risiko kanker di usia anak dan apabila dosis melebihi 100-200

mGy berefek abnormalitas sistem saraf, malformasi, retardasi pertumbuhan dan kematian janin.

- Semua petugas, termasuk radiografer, sebaiknya memahami manfaat radiasi untuk medik dan risikonya terhadap janin.

3. Setelah radioterapi
   Setelah radioterapi rekam teknik dan perkiraan dosis janin. Karena kemungkinan terdapat konsekuensi terhadap janin, dianjurkan konseling dan pemeriksaan rutin dengan cermat. Walaupun terdapat peraturan batasan lama penyimpanan rekam medik, sebaiknya rekam medik kasus ini disimpan selama bertahun-tahun sampai anak menjadi dewasa.

Umumnya petugas medik dalam menghadapi pasien kanker lebih terfokus kepada masalah pemeriksaan dan penanganan onkologi, begitu juga perhatian pasien beserta keluarganya lebih tertuju kepada masalah penyakit yang sedang dideritanya. Perhatian terhadap keadaan pasien wanita yang masih berusia reproduksi dengan kemungkinan berisiko hamil saat diterapi menjadi berkurang, sehingga jarang anamnesis yang menanyakan riwayat menstruasi atau pertanyaan-pertanyaan lain untuk memastikan pasiennya tidak dalam keadaan hamil. Keadaan ini dapat terjadi karena kasus kanker bersamaan dengan kehamilan memang sangat jarang. Selain pada kasus ini, di kepustakaan juga dibahas kejadian yang sama, sehingga dalam ICRP *publication* 84 dinyatakan pentingnya untuk memastikan apakah pasien wanita dalam keadaan tidak hamil sebelum mendapatkan radioterapi. AAPM TG 36 dan ICRP *publication* 84 telah merekomendasikan sikap yang dilakukan apabila berhadapan dengan kasus ini, seperti menyelesaikan seluruh rencana terapi seperti keadaan pasien tidak hamil, perkirakan dosis yang diterima janin, dan pertimbangkan risiko terhadap janin.

Dalam kasus ini telah dilakukan perhitungan dosis total yang diterima janin dengan menggunakan perhitungan yang biasa dilakukan di Radioterapi RSCM. Pengukuran belum dilakukan karena memerlukan waktu dan persiapan, sedangkan pasien telah mendapatkan radiasi yang ke-24. Hal ini diperbolehkan dalam AAPM TG 36 dan beberapa jurnal, tetapi sebaiknya juga dipertimbangkan penggunaan data-data pengukuran yang telah ada sebelumnya sebagai pembanding. Sedangkan untuk kehamilan yang telah diketahui sebelum radioterapi, sebaiknya masih dipertimbangkan membandingkan hasil perhitungan dengan pengukuran, walaupun biasanya perbedaan hanya sedikit atau tidak bermakna.[12,18] Pada kasus ini dosis yang diterima janin adalah 0,054 Gy dan pada saat diketahui pasien telah mendapatkan radiasi ke-24 dengan usia kehamilan 12-13 minggu. Hal ini berarti paling cepat janin mulai mendapatkan radiasi pada usia kehamilan 39 hari atau dimulai pada periode embrionik sampai ke periode awal janin. Pada periode ini radiasi berefek teratogenik dengan resiko mengalami malformasi anatomi. Sesuai dengan AAPM TG 36 risiko signifikan pada trisemester pertama adalah apabila janin menerima dosis radiasi 0,1-0,5 Gy, sedangkan pada kasus ini janin menerima dosis 0,054 Gy yang berati masih dalam batas risiko yang belum dapat dipastikan. Berdasarkan pertimbangan ini, dilakukan *informed consent* kepada pasien dengan keputusan melanjutkan radiasi. Karena pasien tidak pernah kontrol dan sulit dihubungi, evaluasi baru dapat dilakukan melalui telefon tujuh bulan setelah radiasi dan diketahui bayi lahir dalam keadaan baik dan sehat sampai saat dihubungi.

Pada pasien ini modifikasi teknik radiasi tidak dilakukan karena pasien telah mendapatkan radiasi ke-24 dan perkiraan dosis diterima janin masih dalam batas toleransi. Pada kasus kehamilan yang telah diketahui sebelum radioterapi sebaiknya modifikasi teknik tetap menjadi perhatian, karena dengan memilih pesawat dan energi disertai upaya-upaya lainnya dapat mengurangi dosis radiasi yang diterima janin. Hal ini penting karena selain malformasi anatomi, perlu mendapat perhatian mengenai efek stokastik yang dapat terjadi tanpa dosis ambang dengan probabilitas meningkat sesuai dosis yang diterima janin, walaupun persentase untuk resiko ini kecil. Saat terakhir dihubungi keadaan ibu dan perkembangan bayi baik. Evaluasi lanjut dengan menyimpan rekam medik untuk jangka lama perlu menjadi pertimbangan sesuai dengan rekomendasi ICRP yang menganjurkan penyimpanan rekam medik sampai anak berusia dewasa walaupun pasien tidak pernah kontrol kembali.

Tabel 1. Rasio hamburan terhadap radiasi awal (dikutip dari kepustakaan[9] dengan modifikasi)

Sudut scatter hambur (dari pusat radiasi)	^{60}Co	4 MV	6 MV
15			9×10^{-3}
30	6.0×10^{-3}		7×10^{-3}
45	3.6×10^{-3}	2.7×10^{-3}	1.8×10^{-3}
60	2.3×10^{-3}		1.1×10^{-3}
90	0.9×10^{-3}		0.6×10^{-3}
135	0.6×10^{-3}		0.4×10^{-3}

Tabel 2. Efek paparan radiasi pada janin (dikutip dari kepustakaan[8] dengan modifikasi)

Efek	Periode Sensitif Pasca Konsepsi	Studi Hewan (TD mGy)	Studi Manusia (TD mGy)	Insidens Absolut
Kematian prenatal	0-8		Data (-)	Data (-)
Preimplantasi	-	50-100	-	
Postimplantasi	-	250	-	
Retardasi pertumbuhan	8-56	10	200	Data (-)
Malformasi organ	14-56	250	250	Data (-)
Ukuran kepala kecil	14-105	100	-	0.05%-0.1%
Retardasi mental	56-105	Data (-)	100	0.04%
Penurunan IQ	56-105	Data (-)	100	Data (-)
Induksi kanker	Trimester 1	-	-	0.017%

Rangkuman

Tindakan radioterapi pada pasien kanker yang bersamaan dengan kehamilan bukan merupakan kontraindikasi absolut. Pada kasus kanker yang berlokasi jauh dari janin, radioterapi masih dapat dilakukan. Setelah melakukan perkiraan dosis yang diterima janin, mempertimbangkan kepentingan terapi ibu, dan resiko yang diterima janin, serta upaya-upaya memperkecil dosis pada janin, radioterapi dapat dilakukan. Sesuai dengan kebanyakan rekomendasi, dosis janin dibawah 0,1 Gy[7,13] masih mempunyai risiko yang belum dapat dipastikan sehingga belum ada indikasi untuk dilakukan terminasi kehamilan. Pengetahuan dan pemahaman mengenai teknik radiasi dan faktor yang mempengaruhi dosis janin, kepentingan terapi terhadap ibu, risiko radiasi terhadap janin, dan perkiraan dosis serta faktor-faktor yang mempengaruhi besarnya dosis terhadap janin sangat penting untuk penanganan terapi terhadap pasien dengan kehamilan. Dengan pemahaman ini, *informed consent* yang terbaik dapat diberikan kepada pasien dan keluarganya sehingga keputusan yang cepat dan terbaik dapat dilakukan pasien dan keluarganya.

Daftar Pustaka

1. Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. Hum Reproduction Update 2001; 7: 384-393
2. Orecchia R, Lucignani G, Tosi B. Prenatal irradiation and pregnancy: the effects of diagnostic imaging and radiation therapy. In: Surbone A, Paceatoni F, Pavlidis N, editors. Cancer and pregnancy. New York: Springer; 2008
3. Biological effect after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP publication 90. Ottawa (Canada): The International Commision on Radiological Protection; 2003
4. Fetal dose from radiotherapy with photon beams. AAPM report. Maryland (US): American Association of Physicist in Medicine by the American Institute of Physic; 1995. Report No.: 60
5. Arnon J, Meidrow D, Rones HL. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos, Hum Reproduction Update 2001;7: 394-403
6. A Primer on low level ionizing radiation and its biological effect. AAPM report. Maryland (US): American Association of Physicist in Medicine by the American Institute of Physic; 1986. Report No.: 18
7. Wrixon AD, Review New ICRP Recommendations. J Radiol Prot 2008; 28:161-168
8. Mc Collough CH, Shelder BA, Atwell TD. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned. Radiographics 2007; 27:908-918
9. Khan FM. Physics of radiation therapy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003
10. Uselmann A, Thomadson B. Effective dose to non-target organs from radiotherapy [slide power point]. Rochester (US): NCCAAPM Spring Meeting; 2008
11. Handayani L, Terapi radiasi pada pasien keganasan dengan kehamilan, ilustrasi kasus dengan tinjauan kepustakaan [Unpublished case report]. Jakarta: Departemen Radioterapi RSCM; 2006
12. Bradley B, Fleck A, Osel EK. Normalized data for the estimation of fetal radiation dose from radiotherapy of the breast. Br J Radiol 2006;79:818-827
13. Pregnancy and medical radiation. ICRP Publication 84. Ottawa (Canada): The International Commision on Radiological Protection; 2000
14. Sherazi S, Kase KR. Measurements of dose from secondary radiation outside a treatment field: effects of wedges and blocks. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11:2171-2176
15. Sharma DS, Amimesh, Desphande SS. Peripheral dose from uniform dynamic multileaf collimation fields: implication for sliding window intensity modulated radiotherapy. Br J Radiol 2006; 79:331-335
16. Broderick M, Leech M, Coffey M. Review direct aperture optimization as a mean of reducing the complexity of intensity modulated radiation therapy plans. Radiat Oncol 2009;4:8
17. Lindsay KA, Wheldon EG, Deehan C, Wheldon TE. Radiation carcinogenesis modelling for risk of treatment-related second tumours following radiotherapy. Br J Radiol 2001;74:529-536
18. Prado KL, Nelson SJ, Nhyteens JS, William TE. Clinical implementation of the AAPM Task Group 36 Recommendations on fetal dose from radiotherapy with photon beams: a head and neck irradiation case report. J Appl Clin Med Physics 2000; 1:1-7

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

PENGUMUMAN

Bersamaan dengan terbitnya volume 2 ini, majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia melakukan beberapa perubahan yaitu: perubahan format tampilan majalah yang disesuaikan dengan Pedoman Penampilan Majalah Ilmiah Indonesia terbitan Pusat Dokumentasi dan Informasi Ilmiah, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (PDII-LIPI) tahun 2005, perubahan susunan dewan redaksi, singkatan nama majalah dan informasi lain pada halaman judul. Perubahan tampilan majalah tidak banyak merubah gaya selingkungan penulisan artikel dan ciri khas dari majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia.

UCAPAN TERIMAKASIH

Redaksi majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Mitra Bestari atas kontribusinya pada penerbitan volume 2 issue 1 tahun 2011:

Prof. DR. Dr. Soehartati, SpRad (K) Onk.Rad	Fak-Kedokteran Universitas Indonesia/ RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
Prof. Dr. H.M. Djakaria, SpRad (K) Onk.Rad	Fak-Kedokteran Universitas Indonesia/ RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
Prof. DR. Dr. R. Susworo, SpRad (K) Onk.Rad	Fak-Kedokteran Universitas Indonesia/ RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
Prof. DR. Dr. S. Maesadji T., SpRad (K) Onk.Rad	Fak-Kedokteran Universitas Gadjah Mada/ RSUP Prof. Dr. Sardjito, Yogyakarta

INDEKS PENULIS

D
Dian Bajora Nasution — Radiat Onkol Indones 2011;2(1):37-41
H
Hendrik — Radiat Onkol Indones 2011;2(1):16-25
Henry Kodrat — Radiat Onkol Indones 2011;2(1):26-36
S
Siti Khotimah — Radiat Onkol Indones 2011;2(1):1-4
R
Rafiq Sulistyo Nugroho — Radiat Onkol Indones 2011;2(1):5-15

INDEKS PENULIS VOLUME 1

A
Angela Giselvania — Radiat Onkol Indones 2010;1(1):20-25
Arie Munandar — Radiat Onkol Indones 2010;1(2):67-72
Arundito Widikusumo — Radiat Onkol Indones 2010;1(1):30-34
E
Enrico Napitupulu — Radiat Onkol Indones 2010;1(2):59-66
G
Gregorius Ben Prajogi — Radiat Onkol Indones 2010;1(1):6-19
J
Julijamnasi — Radiat Onkol Indones 2010;1(1):26-29
N
Nana Supriana — Radiat Onkol Indones 2010;1(2):73-78
R
Rafiq Sulistyo Nugroho — Radiat Onkol Indones 2010;1(2):40-42
Ratnawati Soediro — Radiat Onkol Indones 2010;1(2):43-47
Rd. Riyani Sabariani — Radiat Onkol Indones 2010;1(2):54-58
Rosmita Ginting — Radiat Onkol Indones 2010;1(1):1-5
Rudiyo — Radiat Onkol Indones 2010;1(1):35-39
S
Sri Rahayu Subandini — Radiat Onkol Indones 2010;1(2):48-53
Y
Yoke Surpri Marlina — Radiat Onkol Indones 2010;1(2):79-83

RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo
Departemen Radioterapi

PERTAMA dan SATU-SATUNYA di INDONESIA!

High-Tech Radiotherapy

✓Stereotactic Radiosurgery (SRS)
✓Stereotactic Radiotherapy (SRT)
✓Intensity-modulated Radiotherapy (IMRT)
✓Image-guided Radiotherapy (IGRT)

Stereotactic Radiosurgery (SRS)





Stereotactic Radiosurgery (SRS) adalah suatu bentuk radiasi eksterna yang menggunakan dosis tinggi dalam satu kali penyinaran untuk menghancurkan jaringan tumor dan malformasi vaskular.

Di Departemen kami, SRS telah dilakukan sejak Februari 2009, dan hingga kini kami telah melayani lebih dari 50 pasien.

Stereotactic Radiotherapy (SRT)

"Awal tahun lalu kami melakukan suatu lombatan dalam teknologi radiasi dan sejak saat itu kami terus mengembangkan teknik SRS, SRT, IMRT, dan IGRT."


SRT with BodyFix

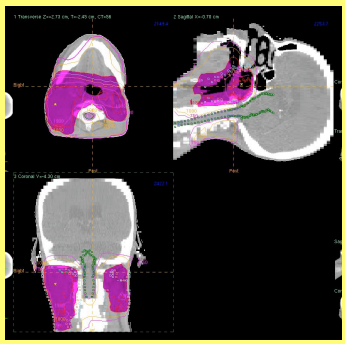



SRT with HeadFix

Stereotactic Radiotherapy (SRT) memiliki prinsip yang sama dengan SRS, hanya saja pemberiannya diberikan secara fraksinasi dalam beberapa sesi.



Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT)



IMRT merupakan pengembangan dari 3D-CRT dimana digunakan berkas sinar yang dibagi menjadi berkas-berkas yang lebih kecil sehingga tercapai intensitas sinar yang akurat pada tiap titik pada jaringan tumor. Hal ini dicapa dengan modulasi atau pengaturan intensitas berkas sinar dengan bantuan komputer.

IMRT telah diterima menjadi pilihan utama terapi radiasi bermacam-macam kanker di negara maju.



Departemen Radioterapi
RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo

Alamat : Jl. Diponegoro No. 71, Jakarta
Telepon : +62 21 3921155; Fax : +62 21 3926288
Email : info@radioterapi-cm.org
Website : www.radioterapi-cm.org

Certificate No. : ID10/1425

Indosopha

Brachytherapy





MicroSelectron

Improving Patient Care

Nucletron