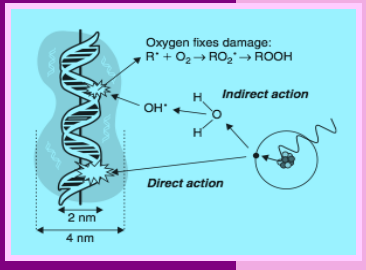
Volume 3 Issue 2 July 2012 ISSN 2086-9223

Radioterapi & Onkologi Indonesia







TESIS

Pengujian Kemampuan Alat fiksasi Kepala Alternatif (BALIFIX) untuk Radiasi Tumor Kepala dan Leher, Kanker Nasofaring Sebagai Model
Mahendra Wijaya, M Djakaria, Sudigdo S

TINJAUAN PUSTAKA

Perubahan Fungsi Seksual dan Vagina pada Pasien Pasca Radiasi
Endang Nuryadi, Nana Supriana

Dampak Radiasi pada Sumsum Tulang
Harman Juniardi, Irwan Ramli

Karakteristik dan Profil *Electron Beam Therapy*
Elia Aditya B.K, H. M. Djakaria, Tuti Amalia, Dessy Arianty

Prinsip Dasar Terapi Kombinasi Radiasi dan Kemoterapi
Riana Rikanti Hakim, Irwan Ramli

Journal of
The Indonesian Radiation Oncology Society

Radioter Onkol Indones	Vol .3	Issue 2	Page 36-72	Jakarta, July 2012	ISSN 2086-9223

INTRAOP
STOPPING CANCER IN ITS TRACKS

MOBETRON

- Works in any existing OR
- Completely self-shielding
- Fully Mobile
- Treats any solid tumor at time of resection
- 10 Gy/min dose rate = 1-2 minutes treatment time
- Treat to depths up to 4 cm
- Worldwide interest and acceptance



IORT is the only treatment that allows physicians to administer radiation during surgery, eliminating cancer cells at the tumor bed before they have the chance to spread.

PT Transmedic Indonesia

www.transmedicgroup.com

Transmedic
Advancing Medical Technologies

Singapore • Indonesia • Malaysia • Phlippines • Thailand • Hong Kong

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

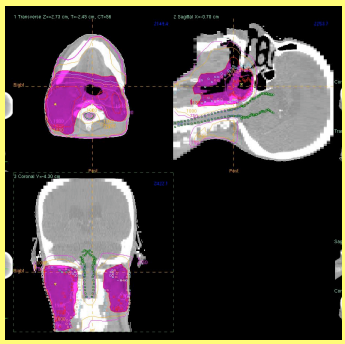



SRT with HeadFix

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

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 Juwita
Yoke Surpri Marlina
Gregorius Ben Prayogi
Rima Novirianthy
Rhandyka Rafli

Mitra Bestari (*peer-reviewer)*
Soehartati A. Gondhowiardjo
M. Djakaria
R. Susworo
K.R.M.T. Salugu Maesadji T.
Setiawan Soetopo
Tuti Amalia

Desain Layout
Rima Novirianthy
Yoke Surpri Marlina
Rhandyka Rafli

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

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

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

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

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

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

Artikel dikirim melalui email: 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:
   Swaaak-Kragten AT, de Wilt JHW, Schmitz PIM, Bontenbal M, Levendag PC. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma-treatment outcome in 75 patients. Radiother Oncol 2009;92:100-104

   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 myelogeneous 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. Principle and practice of radiation oncology 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2004

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Penerbit : Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)

Alamat Penerbit: Sekretariat PORI, 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. PORI

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

TESIS

Pengujian Kemampuan Alat Fiksasi Kepala Alternatif (Balifix) Untuk Radiasi Tumor Kepala Dan Leher, Kanker Nasofaring Sebagai Model 36-42
Mahendra Wijaya, M Djakaria, Sudigdo S

TINJAUAN PUSTAKA

Perubahan Fungsi Seksual dan Vagina pada Pasien Pasca Radiasi 43-49
Endang Nuryadi, Sri Mutya Sekarutami

Dampak Radiasi pada Sumsum Tulang 50-54
Harman Juniardi, Irwan Ramli

Karakteristik dan Profil *Electron Beam Therapy* 55-64
Elia Aditya B.K, M. Djakaria, Tuti Amalia, Dessy Arianty

Prinsip Dasar Terapi Kombinasi Radiasi dan Kemoterapi 65-72
Riana Rikanti Hakim, Irwan Ramli

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

DAFTAR ABSTRAK

Pengujian kemampuan Alat Fiksaasi Kepala dan Alternatif (BALIFIX) untuk Radiasi Tumor Kepala dan Leher, Kanker Nasofaring Sebagai Model

Mahendra Wijaya[1], M. Djakaria[2], Sudigdo S[3]
1. *Sub Bagian Radioterapi, Bagian Radiologi RSUD Sanglah, Bali*
2. *Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*
3. *Bagian penelitian RS Dr. Cipto Mangunkusumo*

Abstrak:
Latar belakang: Kebutuhan alat untuk memfiksasi kepala pada radiasi tumor kepala dan leher adalah mutlak. Sayangnya alat alat fiksasi yang ada di pasaran harganya sangat mahal sehingga tidak semua senter radioterapi mampu untuk membelinya. Penelitian ini bertujuan untuk menguji fiksasi baru sebagai fiksasi kepala alternatif yang murah untuk kepentingan radiasi tumor kepala dan leher.
Metode dan material: Penelitian ini merupakan penelitian prospektif terhadap kemampuan suatu alat fiksasi kepala alternatif yang dibuat dengan mengukur presisi lapangan yang dihasilkan dalam hal konsistensi posisi lapangan radiasi yang didapat saat verifikasi, dilakukan pada 4 pasien dengan dua kali verifikasi, kemudian hasilnya dibandingkan dengan thermoplastik.
Hasil: Didapatkan penyimpangan lapangan radiasi dengan alat fiksasi alternatif tidak melampaui penyimpangan yang didapatkan dengan thermoplastik. Rata-rata penyimpangan lapangan dengan fiksasi alternatif sebesar 2,22 mm dengan standard deviasi 1,85 mm, sedangkan dengan thermoplastik rata-rata penyimpangan sebesar 4,01 mm dengan deviasi standar 3,05 mm.
Kesimpulan: alat fiksasi kepala alternatif ini dapat digunakan sebagai pengganti thermoplastik untuk fiksasi kepala.
Kata kunci: alat fiksasi kepala alternatif, penyimpangan lapangan radiasi

Abstract:
Background: *In irradiation head and neck tumor the needs of fixation are essential, but not all of center of radiotherapy have such device due to the price of the fixation are too expensive. In this study aimed to examine the ability of a new fixation of head for head and neck tumor irradiation as alternative to thermoplastic mask.*
Methods and materials: *This is a prospective study to 4 patient as prior evaluation to a new device with examine the precision of irradiation field in produce, with make two verification to each patient both to alternative head fixation and thermoplastic mask.*
The result: *the deviation of irradiation field using the alternative head fixation is not exceed the deviation using thermoplastic mask, mean of deviation from alternative fixation is 2.22 mm with 1.85 mm standard deviation whereas in thermoplastic mask the mean of deviation is 4.01 mm and standard deviation is 3.05 mm.*
Conclusion *: alternative fixation can be used as an alternative to thermoplastic mask as head fixation to head and neck tumor irradiation.*
Key wards: *Alternative head fixation, irradiation field deviation*

Perubahan Fungsi Seksual dan Vagina Pada Pasien Pasca Radiasi

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

Abstrak:
Setiap tahun kurang lebih 80.000 wanita di Amerika didiagnosa dengan kanker ginekologis. Kanker pada organ reproduksi wanita mempengaruhi fungsi seksual diperkirakan pada 50% dari wanita-wanita ini. Hal mengenai seksualitas ini dapat menjadi masalah yang menetap lebih dari 10 tahun setelah pasien terdiagnosa sehingga menimbulkan kekhawatiran tersendiri dalam hal kualitas hidup dari wanita-wanita tersebut. Prevalensi dari disfungsi seksual meningkat pada pasien-pasien wanita yang diterapi dengan radiasi pelvis. Terjadi angka penurunan yang signifikan pasca radiasi dalam hasrat seksualitas, ketertarikan dalam berhubungan seksual, orgasme, frekuensi berhubungan seksual dan kepuasan tetapi tidak signifikan pada dyspareunia. Stenosis vagina merupakan komplikasi umum yang terjadi pada radiasi pelvis dan vagina, terjadi pada 38% dari pasien. Stenosis paling sering terjadi dalam tahun pertama pasca terapi. Pasien berusia 50 tahun keatas mempunyai resiko lebih besar. Perlu dilakukan manajemen terhadap pasien dengan kanker serviks pasca radiasi baik dari segi psikologis maupun tindakan medis. Penggunaan dilator

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

vagina secara rutin dapat mencegah terjadinya stenosis vagina.

Kata kunci: Kanker ginekologis, disfungsi seksual, radiasi pelvis, stenosis vagina

Abstract:
Each year in the United States, approximately 80,000 women are diagnosed with gynecologic cancers. Cancer in the female reproductive organs affects sexual functioning in an estimated 50% of women with these cancers. Sexuality issues may persist for more than 10 years after diagnosis, making awareness of these issues an important factor in efforts to improve the quality of life for these women. The prevalence of sexual dysfunction increased in most patients treated with pelvic radiotherapy. There were significant reduction in sexual desire, arousal, orgasm, frequency of intercourse, and satisfaction after radiation. Increase in sexual pain was common after treatment, but was not significant in deep dyspareunia. Vaginal stenosis is a common complication of pelvic and vaginal radiotherapy, occurring in 38% of patients. Stenosis occurs most often in the first year after treatment. Patient over the age 50 are most at risk. The management of the cervical cancer's patients post radiotherapy should be done psychologically and by medical treatment. The using of vaginal dilator can decrease the incidence of vaginal stenosis.
Keyword : *Gynecologic cancer, sexual dysfunction, pelvic radiotherapy, vaginal stenosis*

Dampak Radiasi pada Sumsum Tulang

Harman Juniardi, Irwan Ramli
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak:
Sumsum tulang yang merupakan tempat dapat terganggu fungsinya akibat radiasi. Reaksi yang ditimbulkan dapat berupa efek akut dan kronik pada sistem hematologi. Efek akut karena kurangnya sel darah perifer umumnya terjadi akibat apoptosis pada sel progenitor dan prekursor hematopoisis. Efek kronik terjadi karena berkurangnya kemampuan sel punca hematopoisis dalam membelah diri dan kerusakan mikrovaskular sumsum tulang. Secara klinis toksisitas tersebut masih dalam toleransi, bahkan kemoradiasi dapat meningkatkan kesintasan dan kontrol lokal. Teknik radiasi terus dikembangkan untuk mengurangi paparan radiasi pada sumsum tulang sehat.

Kata kunci: sumsum tulang, efek samping radiasi, dosis toleransi

Bone marrow is where blood cells produced which can be disrupted its function by irradiation. The reaction in hematology system can be acute and chronic effects. Acute effects due to the lack of peripheral blood cells generally occurs because of apoptosis in progenitor cells and precursor hematopoisis. Chronic effects occur due to the reduced ability of hematopoetic stem cells to divide and microvascular damage of the bone marrow. Clinically toxicity is tolerable, furthermore chemoradiation may improve survival and local control. Irradiation techniques is being developed to reduce irradiation exposure to healthy bone marrow.

Key words*: bone marrow, radiation side effect, tolerance dose*

Karakteristik dan Profil Electron Beam Therapy

Elia Aditya B.K, M. Djakaria, Tuti Amalia, Dessy Arianty
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak:
Tulisan ilmiah berikut akan membahas mengenai terapi radiasi dengan elektron dari segi klinis dan fisis. Sifat elektron pada saat berinteraksi dengan substansi yang dilintasinya menimbulkan gambaran distribusi dosis yang khas untuk partikel elektron. Terbentuknya karakteristik tersebut disebabkan oleh pengaruh energi elektron, peristiwa hamburan, dan sifat medium yang dilintasi. Selain itu ada beberapa kondisi klinis yang menyebabkan profil distribusi dosis elektron dapat berubah seperti kemiringan, permukaan lapangan penyinaran yang ireguler, inhomogenitas medium, dan lapangan elektron yang diletakkan berdampingan dengan lapangan lain. Kondisi tersebut memerlukan penyesuaian agar dapat mencakup area tumor secara adekuat dengan dosis pada jaringan sehat yang masih dapat diterima.
Kata kunci: elektron, distribusi dosis, energi, hamburan, kemiringan, permukaan ireguler, inhomogenitas

Abstract:
This scientific paper will concern about the electron beam therapy in terms of clinical and physical point of view. The properties of electrons during their interaction with

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

the medium, forming a typical dose distribution for electron particles. The formation of these characteristics are influenced by electron energy, scattering process, and the nature of the medium crossed by. Several clinical conditions cause the modification of dose distribution profile e.g. beam obliquity, surface irregularities, tissue inhomogeneities, and the adjacent fields. These conditions require adjustments in order to adequately cover the tumor area, provided tolerable dose to healthy tissue.
***Keywords**: electron, dose distribution, electron energy, scattering, obliquity, surface irregularities, inhomogeneities.*

Prinsip Dasar Terapi Kombinasi Radiasi dan Kemoterapi

Riana Rikanti Hakim, Irwan Ramli
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak:
Radioterapi dan kemoterapi telah lama menjadi modalitas tatalaksana tumor. Kedua modalitas ini memiliki keunggulan dan kelemahan masing-masing, sehingga dapat saling melengkapi. Kombinasi kedua modalitas ini merupakan salah satu hasil kemajuan ilmu pengetahuan dan telah memberi dampak yang besar kepada hasil terapi kanker. Makalah ini membahas strategi klasik dan terbaru kombinasi radiasi dan kemoterapi, mekanisme interaksi dan radiobiologi yang mendasarinya, serta interaksi spesifik antara beberapa agen kemoterapi yang kerap digunakan sebagai kombinasi radiasi. Hal ini penting diketahui oleh seorang klinisi untuk dapat mencapai hasil terapi yang optimal.
Kata kunci: radioterapi, kemoterapi, kemoradiasi

Abstract:
Radiotherapy and chemotherapy have been main modalities for cancer treatment for decades. Both have their own benefit and weakness. Therefor, can be complementary. The combination of these two modalities is an achievement in the science of cancer treatment, and this combination has made a significant impact in the treatment outcome. This paper reviews the exploited classic and novel strategies used in chemoradiation, as well as the underlying interaction and radiobiology, and specific interactions between several agents commonly used as a component of chemoradiation. This is crucial knowledge for a clinician to decide the patient's therapy in attempt to gain an optimal result.
***Key words**: radiotherapy, chemotherapy, chemoradiation*

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

RADIOTERAPI & ONKOLOGI Indonesia
Journal Of The Indonesian Radiation Oncology Society

Tesis

PENGUJIAN KEMAMPUAN ALAT FIKSASI KEPALA ALTERNATIF (BALIFIX) UNTUK RADIASI TUMOR KEPALA DAN LEHER, KANKER NASOFARING SEBAGAI MODEL

Mahendra Wijaya[1], M Djakaria[2], Sudigdo S[3]

1. *Sub Bagian Radioterapi, Departemen Radiologi RSUP Sanglah, Bali*
2. *Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*
3. *Bagian penelitian RS Dr. Cipto Mangunkusumo*

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima Mei 2012
Disetujui Juli 2012

Alamat Korespondensi:
Dr. Mahendra Wijaya, IGAG
Departemen Radioterapi
RSUP Sanglah, Bali
Email:
mahendrawijaya70@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Latar belakang: Kebutuhan alat untuk memfiksasi kepala pada radiasi tumor kepala dan leher adalah mutlak. Sayangnya alat alat fiksasi yang ada dipasaran harganya sangat mahal sehingga tidak semua senter radioterapi mampu untuk membelinya. Penelitian ini bertujuan untuk menguji fiksasi baru sebagai fiksasi kepala alternatif yang murah untuk kepentingan radiasi tumor kepala dan leher.
Metode dan material: Penelitian ini merupakan penelitian prospektif terhadap kemampuan suatu alat fiksasi kepala alternatif yang di buat dengan mengukur presisi lapangan yang dihasilkan dalam hal konsistensi posisi lapangan radiasi yang didapat saat verifikasi, dilakukan pada 4 pasien dengan dua kali verifikasi , kemudian hasilnya dibandingkan dengan thermoplastik.
Hasil: Diapatkan penyimpangan lapangan radiasi dengan alat fiksasi alternatif tidak melampaui penyimpangan yang didapatkan dengan thermoplastik. Rata-rata penyimpangan lapangan dengan fiksasi alternatif sebesar 2,22 mm dengan standard deviasi 1,85 mm sedangkan dengan thermoplastic rata-rata penyimpangan sebesar 4,01 mm dengan deviasi standar 3,05 mm.
Kesimpulan: alat fiksasi kepala alternatif ini dapat digunakan sebagai pengganti thermoplastik untuk fiksasi kepala.

Kata kunci : Fiksasi kepala alternatif , penyimpangan lapangan radiasi

Background: *In irradiation head and neck tumor the needs of fixation are essential, but not all of center of radiotherapy have such device due to the price of the fixation are too expensive. In this study aimed to examine the ability of a new fixation of head for head and neck tumor irradiation as alternative to thermoplastic mask.*
Methods and materials: *This is a prospective study to 4 patient as prior evaluation to a new device with examine the precision of irradiation field in produce, with make two verification to each patient both to alternative head fixation and thermoplastic mask.*
The result : *the deviation of irradiation field using the alternative head fixation is not exceed the deviation using thermoplastic mask, mean of deviation from alternative fixation is 2.22 mm with 1.85 mm standard deviation whereas in thermoplastic mask the mean of deviation is 4.01 mm and standard deviation is 3.05 mm.*
Conclusion : *alternative fixation can be used as an alternative to thermoplastic mask as head fixation to head and neck tumor irradiation.*
Keywords*: Alternative head fixation, irradiation field deviation*

Hak cipta ©2012 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Tumor kepala dan leher cukup banyak dijumpai di Indonesia dan Asia. Daerah kepala dan leher terdapat banyak organ yang kecil kecil yang merupakan suatu organisasi yang sangat rumit yang esensial untuk dasar fungsi fisiologi dan penting untuk penampilan, ekspresi dan interaksi sosial. [1]

Pada penanganan kanker nasofaring sampai saat ini radioterapi merupakan modalitas utama pengobatan, hal ini disebabkan oleh lokasi tumor yang sulit untuk dilakukan operasi serta sifat dari tumor yang cukup *radioresponsif*. Sehubungan dengan peranan radioterapi yang sangat penting maka hal – hal yang menyangkut terapi radiasi pada tumor ini haruslah dilakukan sebaik mungkin guna didapatkan hasil tarapi yang optimal. Penggunaan alat fiksasi yang baik akan memungkinkan klinisi untuk mempersempit lapangan radiasi sehingga akan didapatkan efek samping yang lebih ringan tanpa peningkatan resiko untuk terjadinya *residif* . [2]

Pada kanker kepala dan leher telah terdapat alat – alat fiksasi yang cukup memadai seperti thermoplastic mask, bite block, stereostatic frames, dan lain-lain namun disayangkan oleh karena harganya yang masih cukup mahal sehingga tidak semua senter radioterapi dapat menyediakan fasilitas tersebut, hal ini umumnya dialami oleh senter-senter radioterapi di negara berkembang termasuk Indonesia. Sehubungan dengan hal tersebut perlu dipikirkan cara cara lain yang dapat digunakan sebagai pengganti alat fiksasi yang telah ada dengan alat alat yang sederhana, murah dan mempunyai presisi yang dapat diterima sebagai alat fixasi pada kanker kepala dan leher. Untuk keperluan tersebut kami mencoba untuk mencari pemecahan dari masalah tersebut dengan merancang alat fiksasi yang sederhana, murah, dan penggunaannya cukup mudah dan mempunyai presisi yang tinggi sebagai alat fiksasi dengan pergeseran lapangan tidak melebihi 5mm. Sebagai alat baru tentunya alat ini harus dilakukan pengujian kelayakan terlebih dahulu sebelum dapat digunakan secara luas di senter senter radioterapi .

Alat Fiksasi Alternatif (Balifix)

Alat fiksasi Alternatif (gambar 1) ini dibuat dengan bahan yang sederhana, mudah didapat dan mudah dibuat dengan harga yang relatif murah yaitu menggunakan bahan acrilyc dengan ketebalan 10mm, 5mm dan 3mm. Alat fiksasi ini dapat digunakan secara berulang sehingga alat ini dapat dikatakan sangat ekonomis, waktu yang digunakan rekonstruksi dan setup pasien cukup cepat yaitu sekitar 5 sampai 15 menit, tidak menimbulkan scater saat terapi dan pembuatan tanda di kulit pasien dapat dikurangi untuk mengurangi efek psikologi pasien, oleh karena lapangan penyinaran tidak digambar pada wajah pasien melainkan pada bidai yang terdapat di sebelah kanan dan kiri pasien, dan saat dilakukan penyinaran bidai dapat dilepaskan. Dari segi keamanan alat ini dapat dikatakan sangat aman dan tidak ada resiko untuk jatuh oleh karena base plate yang digunakan cukup lebar sehingga alat akan menjadi sangat stabil. Dari segi kenyamanan pasien merasa relatif cukup nyaman oleh karena alat tidak ditempelkan pada seluruh wajah pasien melainkan hanya pada bagian-bagian tertentu yang menjadi pegangan fiksasi, hal ini juga akan memudahkan penggunaan alat-alat anastesia pada pasien-pasien yang kurang operatif misalnya pada pasien anak-anak. Pada penggunaan untuk pasien anak- anak sebaiknya digunakan fiksasi dengan ukuran yang lebih kecil sehingga sesuai dengan besar kepala anak-anak yang relatif masih kecil. Disamping itu alat ini mempunyai kelebihan oleh karena tidak memerlukan tempat peniympanan yang luas dan mampu menahan pergerakan pasien dengan baik oleh karena terbuat dari bahan yang kaku.

Alat fiksasi kepala alternative ini telah dilakukan uji fungsi sebelumnya dengan human phantom di Rumah Sakit Kanker Dharmais di Jakarta pada tanggal 20 Desember 2011 dengan mengambil gambar di simulator sebanyak tiga kali pada lapangan lateral dan antero-posterior pada wajah phantom yang di teliti dengan cara memasang dan melepaskan fiksasi pada setiap pengambilan gambar ulang di simulator, dengan hasil sebagai berikut: didapatkan pergeseran lapangan antara perencanaan awal dengan verifikasi I dan II, pada seluruh lapangan didapatkan hasil pergeseran kurang dari 2 mm dan perputaran kepala kurang dari 1°, dengan pergeseran maksimum sebesar 1,52 mm, pergeseran minimum 0,0 mm, rata-rata pergeseraan adalah antara 0 – 1,2 mm, dan standar deviasi antara 0 – 0,8 mm.

Metode dan material

Penelitian ini merupakan penelitian prospektif eksplorasi terhadap kemampuan suatu alat fiksasi alternatif yang di buat dengan mengukur presisi lapangan yang dihasilkan dalam hal konsistensi posisi lapangan radiasi yang didapat saat verifikasi. Pada penelitian ini diujikan pada penderita KNF yang merupakan keganasan terbanyak pada pasien tumor kepala dan leher di Indonesia. Penelitian dilakukan pada alat fiksasi kepala alternatif dan juga pada fiksasi *thermoplastic mask* yang biasa dipergunakan di departemen radioterapi RSCM kemudian hasilnya dibandingkan. Jumlah pasien yang diambil untuk penelitian sebanyak 4 oarang. Penelitian dilakukan di alat simulator dengan mengambil foto dua kali yaitu dengan teknik AP dan Lateral (ditetapkan dari arah kanan) pada masing masing alat fiksasi, kemudian dilakukan verifikasi sebanyak dua kali yaitu setelah dilakukan penyinaran

pertama dan kedua . Verifikasi dilakukan di alat simulator mengingat alat ini merupakan alat baru yang belum pernah diujikan pada pasien sebelumnya.

Cara penilaian kesesuaian lapangan foto dinilai dengan cara membuat titik yang dapat dievaluasi dan mudah diidentifikasi. Pengukuran pergeseran dinilai dengan cara menarik garis dari titik yang akan dinilai terhadap sumbu X dan Y secara tegak lurus dimana titik nol merupakan titik sentrasi pada lapangan di foto simulator. Adapun titik yang dievaluasi adalah sebagai berikut.: Untuk lapangan lateral (gambar 3) yaitu: Titik 1, adalah titik yang dibuat pada foto simulator proyeksi lateral kanan, berdasarkan titik yang dibuat dengan cara menempatkan marker logam pada pelipis pasien. Titik 2, adalah titik yang dibuat pada foto simulator proyeksi lateral kanan, berdasarkan titik yang dibuat dengan cara menempatkan marker logam pada dagu pasien. Kedua titik tersebut akan dinilai pergeserannya ke arah *anterior –posterior* (bila dilihat dari foto simulator merupakan pergeseran dari sumbu X) dan ke arah *cranio-caudal* (bila dilihat di foto simulator merupakan pergeseran sumbu Y). Untuk lapangan anterior posterior (gambar 4) : Titik 3, adalah titik 1yang dilihat dari proyeksi anterior posterior pada foto simulator.Titik 4, adalah titik 2 yang dilihat pada foto simulator proyeksi anterior-posterior .Dua titik tersebut dinilai pergeserannya ke arah kanan - kiri dan pergeseran cranio-caudal.

Nilai rata rata pergesaran, pergeseran maksimum, pergeseran minimum dan standar deviasi dihitung menggunakan program SPSS 11.5

Hasil

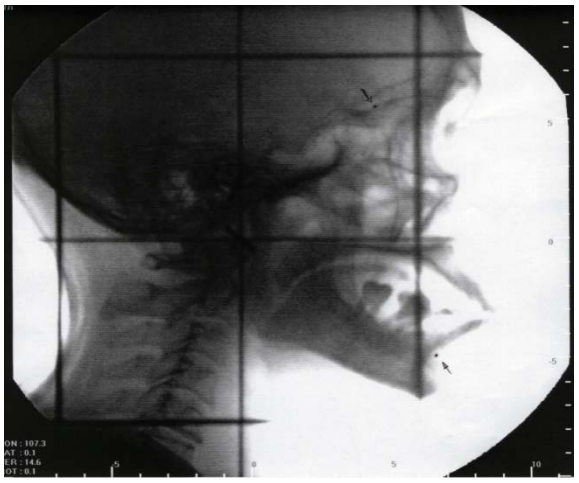
Dari empat pasien yang dapat diambil datanya secara lengkap dengan dua kali verifikasi didapatkan 12 foto simulator dengan alat alternatif dan 12 foto simulator dengan thermoplastik mask. Jumlah pergeseran titik acuan dari empat titik acuan pada ordinat X sebanyak 32 pada masing-masing alat dan ordinat Y juga 32 buah pada masing masing alat, sehingga jumlah pergeseran yang didapat pada masing-masing alat sebanyak 64 pergeseran.



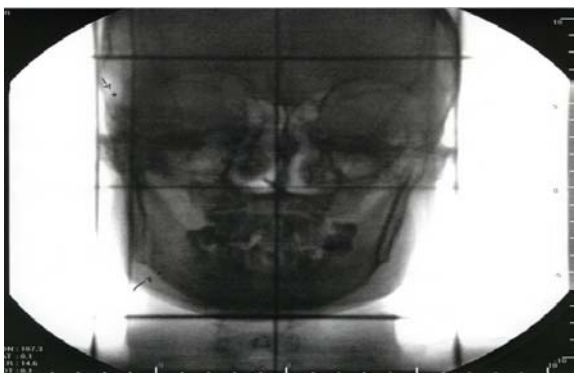
Gambar 1. Foto fiksasi kepala alternatif (Balifix)



Gambar 2. Tampak petugas melakukan set up fiksasi kepala alternatif (Balifix) pada pasien KNF



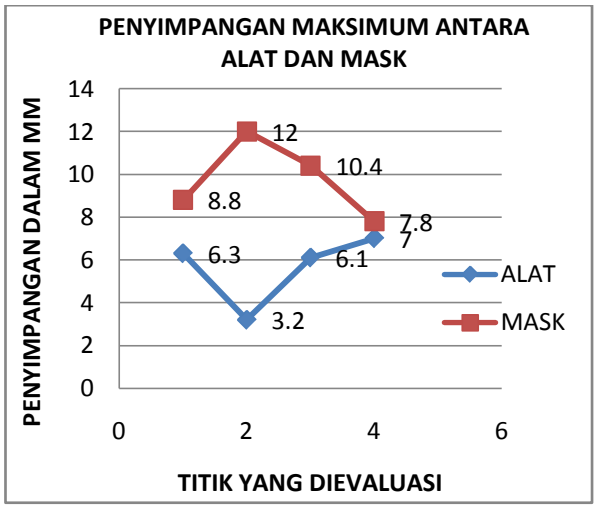
Gambar 3. Titik 1 dan 2 yang dibuat pada foto simulator



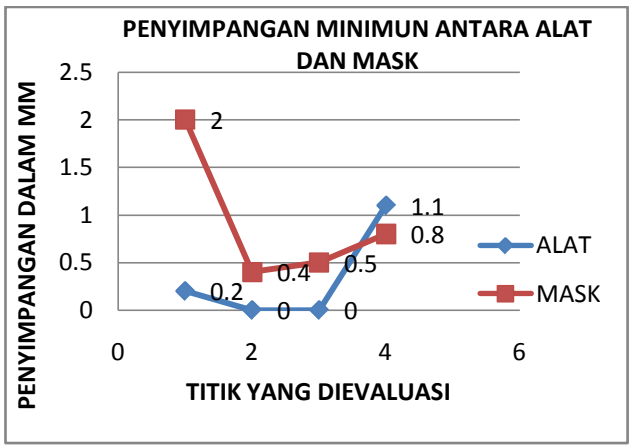
Gambar 4. Titik 3 dan 4 yang dibuat pada foto simulator

Tabel 1. Hasil Perhitungan Penyimpangan masing-masing Titik Acuan pada Seluruh Pasien terhadap Ordinat X dengan Alat Alternatif dan *Thermoplastic Mask*

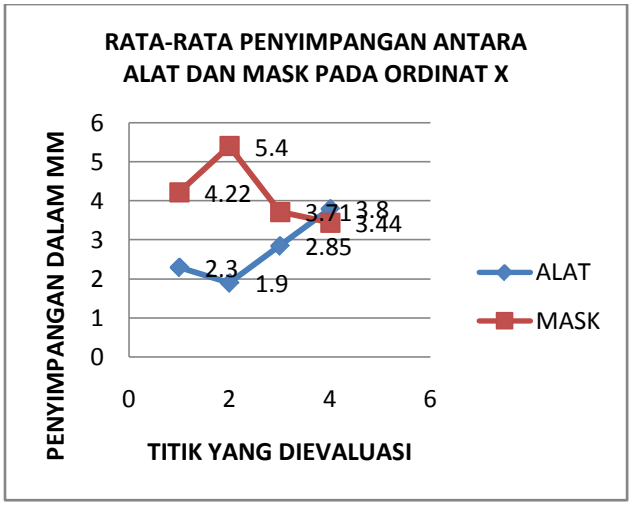
Titik	Fiksasi	Ordinat X			
		Penyimpangan maksimum	Penyimpangan minimum	Rata-rata	Standar deviasi
Titik 1	Alat alternatif	6.3	0.2	2.3	2.06
	Mask	8.8	2	4.22	2.68
Titik 2	Alat alternatif	3.2	0	1.9	1.14
	Mask	12	0.4	5.4	3.75
Titik 3	Alat alternatif	6.1	0	2.85	2.43
	Mask	10.4	0.5	3.71	3.31
Titik 4	Alat alternatif	7	1.1	3.8	2.22
	Mask	7.8	0.8	3.44	2.54



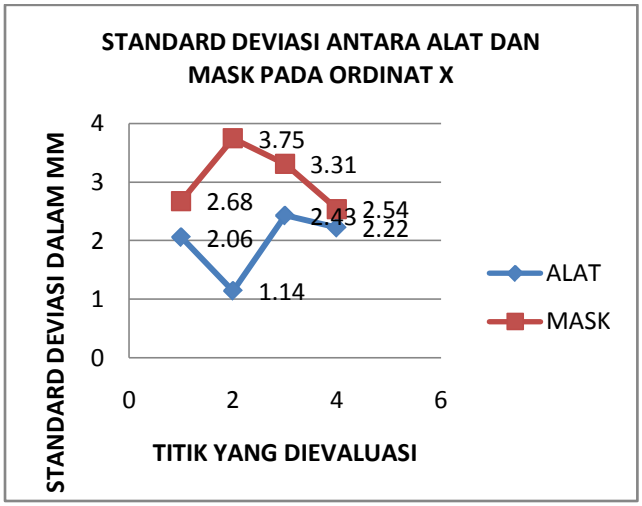
Gambar 5. Penyimpangan maksimum masing-masing titik acuan terhadap ordinat X pada seluruh pasien dengan alat alternatif maupun *thermoplastic mask*



Gambar 6. Penyimpangan minimum masing masing titik acuan terhadap ordinat X pada seluruh pasien dengan alat alternatif maupun *thermoplastic mask*



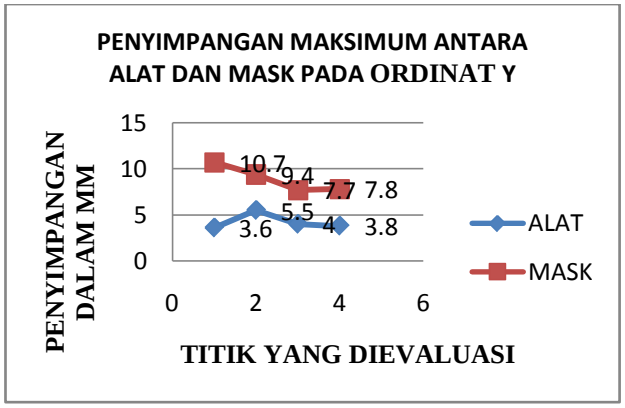
Gambar 7. Penyimpangan rata-rata masing-masing titik acuan pada ordinat X pada seluruh pasien dengan alat alternatif maupun *thermoplastic mask*



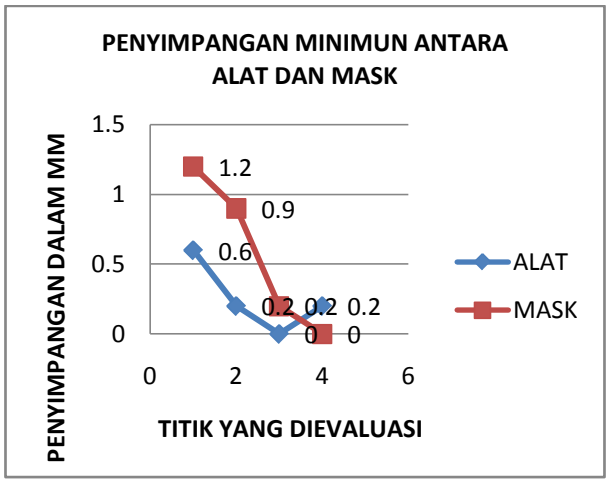
Gambar 8. *Standard deviasi* masing-masing titik acuan terhadap ordinat X pada seluruh pasien dengan alat alternatif dan *thermoplastic mask*

Tabel 2. Hasil Perhitungan Penyimpangan masing-masing Titik Acuan pada Seluruh Pasien terhadap Ordinat Y dengan Alat Alternatif dan *Thermoplastic Mask*

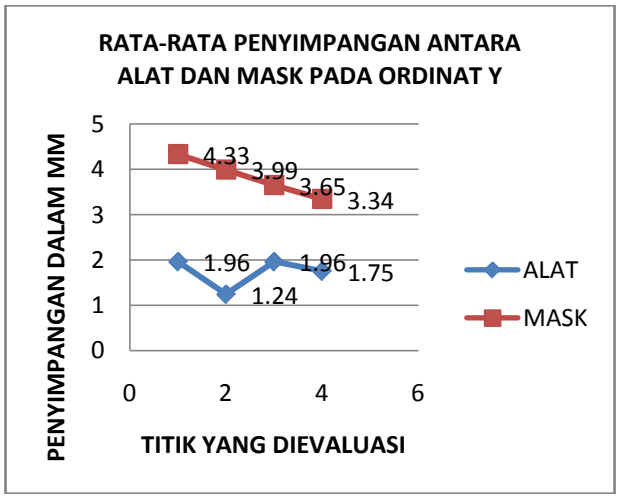
Titik	Fiksasi	Ordinat Y			
		Penyimpangan maksimum	Penyimpangan minimum	Rata-rata	Standar deviasi
Titik 1	Alat alternatif	3.6	0.6	1.96	1.25
	Mask	10.7	1.2	4.33	3.69
Titik 2	Alat alternatif	5.5	0.2	1.24	1.75
	Mask	9.4	0.9	3.99	3.04
Titik 3	Alat alternatif	4	0	1.96	1.57
	Mask	7.7	0.2	3.65	3.15
Titik 4	Alat alternatif	3.8	0.2	1.75	1.53
	Mask	7.8	0	3.34	2.95



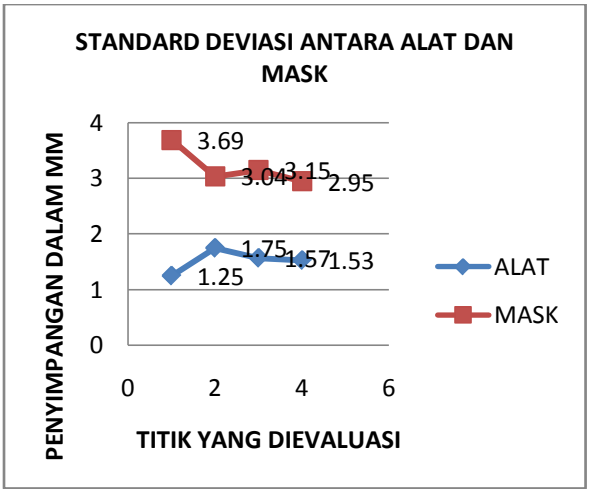
Gambar 9. Penyimpangan maksimum masing-masing titik acuan terhadap ordinat Y pada seluruh pasien dengan alat alternatif maupun *thermoplastic mask*.



Gambar 10. Penyimpangan minimum masing-masing titik acuan terhadap ordinat Y pada seluruh pasien dengan alat alternatif maupun *thermoplastic mask*



Gambar 11. Penyimpangan rata-rata masing-masing titik acuan pada ordinat Y pada seluruh pasien dengan alat alternatif maupun *thermoplastic mask*.



Gambar 12. *Standard deviasi* masing-masing titik acuan terhadap ordinat Y pada seluruh pasien dengan alat alternatif dan *thermoplastic mask*

Hasil Perhitungan Penyimpangan Lapangan Keseluruhan pada Alat Fiksasi Kepala Alternatif dan Thermoplastik Mask.

Dari data yang terkumpul dari empat pasien dengan mengevaluasi 4 titik acuan dengan dua kali verifikasi dan dihitung pergeserannya terhadap ordinat X danY maka jumlah seluruh penyimpangan ada sebanyak 64 pada masing masing alat fiksasi. Pada penggunaan alat fiksasi alternatif seluruh penyimpangan tidak ada ada yang melebihi atau sama dengan 10 mm atau 100% penyimpangannya dibawah 1 cm, sedangkan pada alat fiksasi thermoplastic mask terdapat penyimpangan yang melebihi atau sama dengan 10 mm sebanyak 3 buah atau 4,69%. Bila dihitung penyimpangan yang melebihi 5 mm maka didapatkan pada penggunaan alat alternatif didapatkan sebanyak 7 buah atau 10,94%, sedangkan dengan alat fiksasi thermoplastic mask didapatkan sebanyak 20 buah atau 31,25 %. Untuk penyimpangan yang kurang atau sama dengan 5 mm pada alat alternatif didapatkan sebanyak 57 buah atau 89,06% sedangkan pada thermoplastik didapatkan sebanyak 46 buah atau 64,06 %.

Penyimpangan maksimum pada alat alternatif didapatkan sebesar 7 mm yang terletak pada titik 4 terhadap ordinat X, sedangkan penyimpangan maksimum pada thermoplastik didapatkan sebesar 12 mm yang terletak pada titik 2 terhadap ordinat X. Penyimpangan minimum pada alat alternatif didapatkan sebesar 0 mm yang terletak pada titik 2 dan 3 pada ordinat X dan titik 3 terhadap ordinat Y, sedangkan pada thermoplastik didapatkan sebesar 0 mm yang terletak pada titik 4 terhadap ordinat Y. Penyimpangan rata-rata pada tiap titik acuan pada alat fiksasi alternatif didapatkan sebesar 1.24 – 3.8 mm dengan standar deviasi sebesar 1,14 – 2,43 mm, sedangkan pada thermoplastik rata-rata penyimpangan didapatkan sebesar 3,34 – 5,4 mm

dengan standar deviasi sebesar 2,68 – 3,75 mm. Bila penyimpangan dihitung secara menyeluruh didapatkan rata-rata penyimpangan pada alat fiksasi alternatif sebesar 2,22 mm dengan standar deviasi sebesar 1,85 mm sedangkan pada thermoplastik didapatkan rata-rata sebesar 4,01 mm dengan standar deviasi sebesar 3,05 mm.

Tabel 3. Hasil Perhitungan Keseluruhan Penyimpangan Lapangan pada Alat Alternatif dan *thermoplastic mask*

	Alat fiksasi Alternatif	Fiksasi Thermoplastik
Penyimpangan maksimum	7 mm	12 mm
Penyimpangan minimum	0 mm	0 mm
Penyimpangan ≤ 5 mm	89,06 %	68,75 %
Penyimpangan > 5 mm	10,94 %	31,25 %
Penyimpangan ≥ 10 mm	0 %	4,69 %
Rata-rata penyimpangan	2,22 mm	4,01 mm
Standar deviasi	1,85 mm	3,05 mm

Diskusi

Setelah dilakukan penelitian dan perhitungan pada beberapa aspek yang menyangkut pergeseran lapangan yang meliputi penyimpangan maksimum, penyimpangan minimum, rata-rata penyimpangan , serta standar deviasi pada dua alat fiksasi yang berbeda maka dapat dicermati hal-hal sebagai berikut. Pergeseran lapangan radiasi dengan menggunakan alat alternatif pada ordinat X rata-rata sebesar 1,9 mm – 3.8 mm dan pada ordinat Y sebesar 1,24 mm – 1,96 mm, jadi kisaran rata –rata sebesar 1.24 mm – 3.8 mm. Dengan standar deviasi pada ordinat X sebesar 1,14 mm – 2,43 mm dan pada ordinat Y sebesar 1,25 mm – 1,75 mm, jadi kisaran standar deviasi sebesar 1,14 mm – 2,43 mm. Hasil ini masih lebih baik bila dibandingkan dengan fiksasi thermoplastic mask dimana peniympangan rata-rata pada ordinat X sebesar 3,44 mm – 5,4 mm, dan pada ordinat Y sebesar 3,34 mm – 4,33 mm, jadi kisaran rata-rata penyimpangan sebesar 3,34 mm – 5,4 mm, dengan standar deviasi pada ordinat X sebesar 2,68 mm – 3,75 mm dan pada ordinat Y sebesar 2,95 mm – 3,69 mm, jadi kisaran standar deviasi sebesar 2,68 mm – 3,75 mm.

Pada penelitian yang dilakukan oleh prayuth dan kawan-kawan terhadap fiksasi kepala dengan *thermoplastic mask* didapatkan rata-rata penyimpangan sebesar 1,5 mm – 2,3 mm, dengan standar deviasi sebesar 1,7 mm – 2,3 mm.[3] Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Verhey J dengan alat fiksasi *face mask with neck* didapatkan pergeseran treatment to treatment sebesar 2,5 mm- 4 mm.[4] Hasil ini lebih kecil bila dibandingkan dengan hasil penelitian yang kami lakukan dengan menggunakan thermoplastic mask yang digunakan di RSCM oleh karena titik acuan yang digunakan berbeda dimana pada penelitian kami menggunakan titik acuan yang dibuat dengan menempatkan marker di kulit kepala pasien sedangkan prayuth dan kawan-kawan menggunakan struktur anatomi yang berada di dalam kepala dan leher. Penentuan titik acuan yang berbeda ini akan berpengaruh terhadap pergesaran / penyimpangan yang dihasilkan oleh karena adanya perbedaan jarak titik acuan yang ditetapkan terhadap sumbu putar kepala, dimana semakin jauh titik acuan terhadap sumbu putar maka efek pergeseran pada titik acuan akan menjadi lebih besar. Disamping itu letak titik acuan yang diletakkan di bagian kulit kepala akan menyebabkan jarak antara titik acuan ke sumber radiasi menjadi semakin dekat sehingga penyimpangan akan tampak lebih besar, oleh karena divergensi cahaya / sudut sinar menjadi lebih besar. Jadi dapat dikatakan semakin dekat titik acuan terhadap sumber radiasi akan menyebabkan penyimpangan yang lebih besar pada foto simulator. Namun bila dibandingkan dengan alat fiksasi alternatif hasilnya tidak terlalu jauh berbeda seperti yang telah disebutkan di atas. Dalam *ICRU (International Commission on Radiation Unit and Measurenments)* nomor 24 menyatakan standar nilai ketidaktepatan pada lapangan radiasi bila penyimpangan lapangan lebih besar atau sama dengan 1 cm.[3] Pada penggunaan alat fiksasi alternatif seluruh penyimpangan tidak ada ada yang melebihi 10 mm atau 100% penyimpangannya dibawah 1 cm, sedangkan pada alat fiksasi thermoplastic mask terdapat penyimpangan yang melebihi 10 mm sebanyak 3 buah atau 4,69%. Alat fiksasi dianggap mempunyai presisi tinggi pada penelitian ini adalah bila penyimpangan lapangan tidak lebih dari 5 mm. Pada penelitian kami pada kedua alat yang diteliti didapatkan penyimpangan rata-rata pada alat fiksasi alternatif sebesar 2,2 mm, sedangkan pada thermoplastic sebesar 4,01 mm, dengan demikian alat fiksasi alternatif dapat dikatakan mempunyai presisi yang tinggi dalam mempertahankan posisi kepala.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ang, K. Kian; Garden, Adam S. *Introduction*. Radiotherapy for Head and Neck Cancers: Indications and Techniques, 3rd Edition, 2006.:1-2.

2. Bentel GC, *The Treatment Preparation Process-I: Target Localization, Treatment Uncertainties, and Patient Immobilization*. Radiation Therapy Planning, second edition, Macmillan Publishing Company, 1996.: 162-218.

3. Rojpornpradit P, Suriyapee S, Lapanich S. *Quality assurance for the alignment of the field of radiotherapeutic treatment of cancer in of head and neck*. Chula Med J; 2005:49:225-2240.

4. Bentel GC, *The Planning – Head and Neck Region*. Radiation Therapy Planning, second edition, Macmillan Publishing Company, 1996.: 268-330.

RADIOTERAPI & ONKOLOGI
Indonesia
Journal Of The Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

PERUBAHAN FUNGSI SEKSUAL DAN VAGINA PADA PASIEN PASCA RADIASI

Endang Nuryadi, Nana Supriana
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima April 2012
Disetujui Juli 2012

Alamat Korespondensi:
Dr. Endang Nuryadi
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
E mail: bob.nuryadi@gmail.com

Abstrak / Abstract

Setiap tahun kurang lebih 80.000 wanita di Amerika didiagnosa dengan kanker ginekologis. Kanker pada organ reproduksi wanita mempengaruhi fungsi seksual diperkirakan pada 50% dari wanita-wanita ini. Hal mengenai seksualitas ini dapat menjadi masalah yang menetap lebih dari 10 tahun setelah pasien terdiagnosa sehingga menimbulkan kekhawatiran tersendiri dalam hal kualitas hidup dari wanita-wanita tersebut. Prevalensi dari disfungsi seksual meningkat pada pasien-pasien wanita yang diterapi dengan radiasi pelvis. Terjadi angka penurunan yang signifikan pasca radiasi dalam hasrat seksualitas, ketertarikan dalam berhubungan seksual, orgasme, frekuensi berhubungan seksual dan kepuasan tetapi tidak signifikan pada dyspareunia. Stenosis vagina merupakan komplikasi umum yang terjadi pada radiasi pelvis dan vagina, terjadi pada 38% dari pasien. Stenosis paling sering terjadi dalam tahun pertama pasca terapi. Pasien berusia 50 tahun keatas mempunyai resiko lebih besar. Perlu dilakukan manajemen terhadap pasien dengan kanker serviks pasca radiasi baik dari segi psikologis maupun tindakan medis. Penggunaan dilator vagina secara rutin dapat mencegah terjadinya stenosis vagina.

Kata kunci: Kanker ginekologis, disfungsi seksual, radiasi pelvis, stenosis vagina

Each year in the United States, approximately 80,000 women are diagnosed with gynecologic cancers. Cancer in the female reproductive organs affects sexual functioning in an estimated 50% of women with these cancers. Sexuality issues may persist for more than 10 years after diagnosis, making awareness of these issues an important factor in efforts to improve the quality of life for these women.[1] The prevalence of sexual dysfunction increased in most patients treated with pelvic radiotherapy. There were significant reduction in sexual desire, arousal, orgasm, frequency of intercourse, and satisfaction after radiation. Increase in sexual pain was common after treatment, but was not significant in deep dyspareunia. Vaginal stenosis is a common complication of pelvic and vaginal radiotherapy, occurring in 38% of patients. Stenosis occurs most often in the first year after treatment. Patient over the age 50 are most at risk. The management of the cervical cancer's patients post radiotherapy should be done psychologically and by medical treatment. The using of vaginal dilator can decrease the incidence of vaginal stenosis.

Keywords : *Gynecologic cancer, sexual dysfunction, pelvic radiotherapy, vaginal stenosis*

Hak cipta ©2012 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Seksualitas adalah suatu aspek yang kompleks dan multidimensi dari prilaku manusia yang berlangsung sepanjang hidupnya, yang mencakup didalamnya yaitu ekpresi fisik, fungsional, dan psikologis dari kenikmatan, keintiman, dan reproduksi. Seksualitas dapat berubah seiring dengan usia, pengalaman, dan kondisi kesehatan. Menurut WHO (kotak 1), penyedia pelayanan kesehatan memiliki tanggung jawab untuk memahami dan mempromosikan perilaku seksual yang positif dan menyediakan layanan kesehatan untuk meningkatkan lingkungan seksual yang sehat. [1]

Disfungsi seksual pada wanita timbul ketika seorang wanita mengalami gangguan / tekanan dalam hubungannya dengan satu atau beberapa hal sebagai berikut: 1) penurunan hasrat seksual, 2) gangguan gairah, 3) dispareunia, atau 4) kesulitan atau ketidakmampuan untuk mencapai orgasme.[1]

Terapi radiasi sering digunakan untuk mengobati keganasan ginekologi primer atau berulang. Terapi radiasi dilakukan pada pasien dengan kanker serviks, baik bersamaan dengan pemberian kemoterapi ataupun tidak, yaitu dengan radiasi eksterna pelvis dengan atau tanpa brakiterapi. Radiasi eksterna pelvis memberikan paparan radiasi pada organ-organ usus besar, usus kecil, rectum, anus, sumsum tulang belakang, buli, ureter, uretra, vulva, vagina, uterus dan ovarium. Adapun penggunaan brakiterapi memberikan paparan dosis radiasi yang lebih besar pada daerah serviks dan vagina.[2]

Potensi komplikasi radiasi pelvis termasuk stenosis vagina, atrofi vagina, dan meningkatkan risiko terjadinya fistula, komplikasi kandung kemih atau usus, dan perdarahan. Vagina menjadi lebih pendek, kurang fleksibel, sebagian terobliterasi, dan fungsi pelumasan atau lubrikasi yang berkurang, yang menyebabkan dispareunia atau perdarahan pada saat penetrasi vagina. Studi telah menunjukkan bahwa wanita yang tidak aktif secara seksual lebih sering terjadi stenosis dan atrofi vagina dibanding wanita yang aktif secara seksual. Bagi wanita yang tidak aktif secara seksual, dilatasi vagina harus digalakkan untuk mencegah mencegah terjadinya stenosis.[1]

ORGANISASI KESEHATAN DUNIA (2006), PERNYATAAN MENGENAI KESEHATAN SEKSUAL

"Kesehatan seksual dan reproduksi dan kesejahteraan sangat penting jika seseorang mendambakan memiliki kehidupan seksual yang bertanggung jawab, aman, dan memuaskan. Kesehatan seksual membutuhkan pendekatan positif terhadap seksualitas manusia dan pemahaman tentang faktor-faktor kompleks yang membentuk perilaku seksual manusia. Faktor-faktor ini mempengaruhi apakah ekspresi dari seksualitas ini menyebabkan seksualitas yang sehat dan sejahtera atau malah perilaku seksual yang membuat seseorang berada dalam resiko atau membuat mereka rentan terhadap masalah kesehatan seksual dan reproduksi. Pemimpin program kesehatan, pembuat kebijakan dan penyedia pelayanan kesehatan perlu memahami dan mengembangkan potensi peran positif seksualitas dalam kehidupan masyarakat dan membangun layanan kesehatan yang dapat mengembangkan kesehatan seksualitas dalam masyarakat"

Anatomi Vagina

Vagina adalah organ berbentuk silinder yang menghubungkan rahim dengan genitalia eksternal wanita, biasanya berukuran panjang 7 sampai 15 cm tergantung pada posisi rahim. Dapat melebar dan meregang untuk berhubungan seksual dan melahirkan. Bagian anterior, terdiri dari dua lipatan jaringan sensitif, labia minora (bibir dalam) yang mengelilingi pintu masuk dari vagina dan lebih lanjut dilindungi oleh lipatan yang lebih besar dikenal sebagai labia mayor (bibir luar). Labia minora meliputi daerah yang disebut vestibulum, yang berisi clitoris, muara uretra dan muara vagina. Bagian dari labia minora yang meliputi klitoris dikenal sebagai *prepuce*, atau tudung klitoris. Dinding vagina terdiri dari tiga lapisan: bagian dalam yaitu suatu epitel membran selaput lendir aglandular, bagian tengah berupa lapisan muskuler kaya vaskularisasi, dan bagian luar suatu lapisan advetitial penyokong. Mukosa vagina berupa sel epitel skuamosa berlapis tidak berkeratin yang merupakan *hormon-related* selama siklus haid. Vagina memiliki banyak rugae atau lipatan, yang diperlukan untuk peregangan organ dan lebih banyak di sepertiga bagian bawah vagina.[3]

Suplai Darah dan Persarafan Vagina

Sistem vaskular vagina terdiri dari jaringan anastomosis darah di seluruh panjang vagina. Pasokan arteri utama untuk vagina berasal dari arteri uterina cabang vagina, arteri pudendus (cabang vagina), dan arteri ovarium. Persarafan otonom vagina berasal dari dua pleksus terpisah, yaitu hipogastrikus superior dan pleksus pelvis. Serabut simpatis berasal bagian lateral *grey column* setinggi T11-L2 dan membentuk pleksus hipogastrikus. Serabut parasimpatis berasal dari bagian intermediolateral sel kolumna S2-S4 dan akan bersinaps di pleksus pelvis. Serabut simpatis dan parasimpatis keluar meninggalkan pleksus pelvis dan berjalan melalui ligamen uterosakral dan kardinal, beriringan dengan pembuluh darah untuk mensuplai sepertiga bagian proksimal dari vagina dan korpus dari klitoris. Serabut saraf motorik somatik berasal dari bagian anterior S2-S4 dan berjalan dengan saraf pudenda untuk mempersarafi otot bulbocavenosous dan ishiocavernosus. Serabut saraf sensoris mempersarafi introitus dan perinuem dan berjalan dalam perineal dan saraf labia posterior menuju ke saraf pudenda.[3] Studi dengan imunohistokimia telah mengungkapkan di bagian distal vagina terdapat begitu banyak serabut saraf dibandingkan dengan bagian yang lebih proksimal.[3]

Perubahan Fisiologis Vagina Selama Rangsangan Seksual

Selama rangsangan seksual, terjadi vasokongesti genitalia yang terjadi akibat dari aliran darah yang meningkat. Lumen vagina dilumasi oleh sekret dari kelenjar uterina dan dari transudate yang berasal dari vaskulariasasi subepitelial yang secara pasif diangkut melalui ruang intraepithelial yang kadang-kadang disebut sebagai saluran interseluler. Melenturnya atau meregangnya dinding vagina meningkatkan tekanan di dalam kapiler dan menciptakan peningkatan transudasi plasma melalui epitel vagina. Cairan plasma yang bersifat pelumas ini mengalir melalui epitel menuju ke permukaan vagina, membentuk seperti tetesan atau *sweat-like droplets* dan

kemudian menyatu untuk membentuk cairan pelumas yang membasahi dinding vagina. Pelumas tambahan dari vagina berasal dari sekresi dari pasangan kelenjar vestibular atau kelenjar Bartholin. Sebagai tambahan, vagina memanjang dan dilatasi selama terjadi rangsangan seksual sebagai hasil dari relaksasi otot polos dinding vagina. Dalam hasil stimulasi rangsangan seksual pada model manusia dan hewan menunjukkan peningkatan aliran darah ke vagina dan penurunan tekanan luminal vagina.[3]

Patofisiologi

Vagina terbungkus dari epitel skuamosa bertingkat dengan jaringan pengikat lamina propria dan otot berserat longitudinal dan elastis. Epitel skuamosa vagina mempunyai tingkat radiosensitivitas yang tinggi dan cedera awal vagina ditandai dengan penipisan akut dari epitel dengan cedera endothelial yang dapat menyebabkan terjadinya trombosis, edema, dan nekrosis otot polos vagina. Efek kronis cedera vagina akibat radiasi yaitu dapat timbul fibrosis berat yang dapat mengobliterasi bagian-bagian dari otot termasuk vaskularisasi yang akan dapat menyebabkan terjadinya stenosis dan ulserasi dari vagina.[2] Stenosis timbul akibat dari formasi perlekatan bersama dengan fibrosis sirkumferensial dari vagina.[4]

Mukosa vagina mempunyai toleransi yang cukup baik terhadap radiasi, tetapi mukosa bagian distal dari vagina mempunyai toleransi yang lebih buruk. Adapun penyebabnya adalah karena bagian distal vagina mempunyai suplai aliran darah yang lebih buruk. [2,5] Hintz [2]pada tahun 1980 memberikan sugesti dosis toleransi terhadap vagina. Tidak terjadi komplikasi berat atau nekrosis pada bagian atas vagina dengan pemberian dosis maksimal 140 Gy. Bagian distal dari vagina (introitus) lebih sensitif terhadap radiasi. Hintz menyarankan untuk tidak memberikan dosis lebih dari 98 Gy pada bagian distal dari vagina. Komplikasi berat meliputi nekrosis mukosa atau fistula. Komplikasi yang lebih ringan meliputi stenosis vagina dan pemendekan vagina, formasi teleangiektasi yang dapat menyebabkan perdarahan saat penetrasi, penipisan mukosa vagina, dan kekeringan dari mukosa vagina.

Hartman dkk, melaporkan enam dari 221 pasien mengalami total obliterasi vagina 1 bulan setelah menyelesaikan brakhitherapi. [6] Flay dkk [7]menemukan bahwa 73% dari 16 pasien telah stenosis signifikan pada 6 minggu. Sementara Poma dkk[8] melaporkan stenosis vagina maksimum terjadi pada 3 bulan.

Adapun kekurangan lubrikasi dari vagina disebabkan terganggunya fungsi dari kelenjar bartholini dan kelenjar – kelenjar uterina dalam mensekresikan cairan kedalam vagina akibat paparan radiasi terhadap kelenjar-kelenjar tersebut.

Perubahan Fungsi Seksual

Perubahan fungsi seksual yang terjadi pada wanita dengan kanker terjadi karena berbagai faktor, yaitu faktor fisik dan faktor psikososial, pasien mulai mengalami tekanan pada diri sendiri semenjak merasakan adanya gejala pada tubuhnya, kemudian saat didiagnosa kanker, selama pengobatan dan pasca pengobatan. Pengobatan kanker yang memakan waktu lama dan melalui berbagai pemeriksaan membuat pasien merasa lelah dan tertekan, dan cenderung lebih sensitif. Wanita pasca radiasi pelvis dengan atau tanpa brakiterapi akan mengalami gangguan pada fungsi seksualnya, dikarenakan perubahan secara anatomis dan fisiologis dari organ-organ seksual akibat paparan radiasi.[9-13]

Adapun gejala-gejala fisik perubahan fungsi seksual yang dirasakan pada wanita pasca radiasi kanker serviks yaitu, kurangnya lubrikasi atau kering pada saat penetrasi, nyeri pada saat melakukan hubungan seksual, ukuran vagina yang dirasakan menyempit sehingga dirasakan mengganggu, perdarahan selama berhubungan seksual, iritasi seputar vagina dan bau yang tidak nyaman dari lendir vagina.[1,9,10,12,13,14] Jensen dkk, melaporkan tidak ada perbedaan statistik yang bermakna terhadap perubahan vagina dan masalah seksual antara radiasi eksterna saja atau dengan brakhiterapi.[11]

Selain gejala fisik, gejala perubahan fungsi seksual dari segi psikososial yaitu berkurangnya hasrat dan gairah untuk melakukan hubungan seksual, ketidakpuasan terhadap kehidupan seksual dalam rumah tangga, sulit mencapai orgasme, kurang percaya diri dengan penampilan, dan kurangnya hasrat dalam bercumbu dengan pasangan.[9,12,13] Gejala psikososial tidak hanya dari pasien tersebut, tetapi dari pasangannya, yaitu berkurangnya hasrat untuk bercumbu dan melakukan hubungan seksual oleh pasangannya dan berkurangnya kemampuan ereksi oleh pasangan.[11]

Selain itu masalah psikososial juga timbul dikarenakan disfungsi seksual yang terjadi pasca pengobatan, adapun masalah yang dirasakan pasien yaitu perasaan cemas karena timbul perdarahan saat berhubungan, cemas karena lubrikasi yang kurang pada vagina, cemas karena sulit mencapai orgasme, cemas karena nyeri saat berhubungan seksual.[11] Klee dkk[15], pasien kanker serviks pasca radiasi merasakan masalah psikologis dan sosial dari selesai radiasi dan 1 sampai 3 bulan berikutnya. Pasien terus memikirkan tentang penyakit dan pengobatannya selama 24 bulan periode studi, tetapi pasien sulit untuk berbagi dengan orang lain mengenai kecemasannya.

Abitbol dkk[7], melaporkan 22 dari 28 wanita dengan kanker serviks, dengan radiasi saja menyebabkan pemendekan dan penyempitan dari vagina yang menyebabkan gangguan dalam fungsi seksual. Hanya 2 dari 32 wanita dengan operasi saja yang timbul gangguan dalam berhubungan seksual. Dengan terapi kombinasi menunjukkan 60% terjadi

perubahan vagina dan 33% disfungsi seksual.[12] Flay, dkk melaporkan bahwa level terendah aktivitas seksual adalah pada saat baru menyelesaikan terapi radiasi. Rasa nyeri saat berhubungan seksual, perdarahan dan perasaan takut berdarah menjadi faktor-faktor yang signifikan. Radioterapi menyebabkan disfungsi seksual dari 50% wanita, dan terai kombinasi radiasi-bedah mempunyai resiko disfungsi seksual lebih tinggi dibanding hanya radiasi saja.

Dari laporan Bergmark dkk[16], sebanyak 167 dari 247 wanita dengan riwayat kanker (68%) dan 236 dari 330 kontrol (72%) melaporkan bahwa mereka melakukan hubungan seksual secara teratur. Dua puluh enam persen wanita yang menderita kanker dan 11% dari kontrol melaporkan pelumasan vagina yang tidak cukup untuk melakukan hubungan seksual, 26% wanita yang menderita kanker dan 3% dari kontrol melaporkan vagina pendek, dan 23% wanita yang menderita kanker dan 4% dari kontrol melaporkan vagina kurang elastis. Dua puluh enam persen wanita yang menderita kanker melaporkan kecemasan yang sedang sampai berat akibat perubahan dari vagina, dibandingkan dengan 8% wanita pada kelompok kontrol. Dispareunia juga lebih umum di antara para wanita yang terkena kanker serviks.

Jensen dkk[12], melaporkan terjadinya disfungsi seksual dan perubahan vagina yang persisten pada 2 tahun pasca radioterapi, dimana 85% wanita mempunyai hasrat seksual yang rendah bahkan tidak ada, 35% mengeluhkan kurangnya lubrikasi, 55% mengeluh dispareunia sedang sampai berat, 30% mengatakan tidak puas dengan kehidupan seksual mereka, 15 - 34% terjadi iritasi vagina ringan sampai sedang, 15 – 27% ketidaknyamanan karena sekret vagina yang berbau Ukuran vagina dirasakan berkurang oleh 50% pasien, dan 45% pasien menyatakan sulit bahkan tidak pernah dapat menyelesaikan hubungan seksual. Walaupun terjadi disfungsi seksual dan perubahan pada vagina akibat radiasi, 63% dari pasien yang aktif secara seksual dari sebelum terkena penyakit kanker masih aktif secara seksual pasca pengobatan, walaupun frekuensi yang berkurang, dari 1 – 2 kali perminggu menjadi 1- 2 kali perbulan, dan tidak ada perbedaan yang bermakna antara pasien dengan radiasi eksterna saja dengan pasien dengan brakiterapi. Adapun disfungsi seksual dan perubahan pada vagina timbul dalam 2 tahun pertama sejak selesai terapi radiasi, tetapi aktivitas seksual mulai menunjukkan peningkatan mulai tahun kedua pasca radiasi.

Brand dkk[17], melaporkan dari 179 pasien kanker serviks yang diterapi radiasi dengan atau tanpa operasi, 38% pasien mengalami stenosis vagina dimana 27% terjadi toksisitas vagina grade 1 (stenosis parsial atau pemendekan vagina dan 11% toksisitas grade 2 (oklusi komplit). Terjadinya stenosis vagina pada semua grade yaitu pada mean 9.6 bulan dan median 7.5 bulan (rentang waktu 26 hari – 5.6 tahun) dari semenjak selesai pengobatan. Satu-satunya faktor prognostik yang berkaitan dengan meningkatnya resiko stenosis vagina yaitu usia lebih dari 50 tahun (odds ratio 2.26). (3) Bruner dkk, pada 90 pasien yang diterapi dengan radiasi eksterna dan brakiterapi intrakaviter, baik itu kanker serviks maupun endometrium, meyatakan bahwa panjang vagina berkurang pada sebagian besar pasien yaitu dalam 24 bulan pasca pengobatan, pada kanker endometrium panjang vagina dari 8.8 cm menjadi 7.8 cm, dan pada kanker serviks dari 7.6 cm menjadi 6.2 cm. Aktivitas seksual *pretreatment* yaitu 31% dibandingkan dengan 43% *posttreatment*, tetapi bagaimanapun 22% mengalami penurunan frekuensi berhubungan seksual dan 37% penurunan dalam kepuasan seksual. Hal ini berkaitan erat dengan peningkatan terjadinya dispareunia, yaitu sebanyak 31% pada wanita *posttreatment* kanker serviks dan 44% kanker endometrium.

Manajemen Pasien

Pengobatan terhadap kanker adalah pengobatan secara holistik, baik dari segi penyakit, psikologis dan sosial dari pasien.

Penilaian Psikososial / Psikoseksual

Selain evaluasi medis / fisiologis, semua pasien harus dievaluasi untuk masalah emosional dan atau masalah relasional yang mungkin memberikan kontribusi terhadap masalahnya. Termasuk konteks didalamnya yaitu pengalaman seksualitas pasien, kepercayaan dirinya, pencitraan tubuhnya, dan kemampuan dalam komunikasi kepada pasangannya mengenai kebutuhan seksualnya. Ini merupakan komponen yang tidak terpisahkan dalam evaluasi fungsi seksual wanita. Pendekatan terhadap masalah yang berkaitan dengan emosional dan atau masalah hubungan sosial yang dilakukan sebelum perawatan turut menentukan keberhasilan pengobatan.[3]

Manajemen terhadap perubahan fungsi seksual pada pasien kanker serviks pasca radioterapi mencakup edukasi dan penatalaksanaan secara medis, seperti yang tertera pada tabel 1, pasien disarankan melakukan hubungan seksual rutin dengan pasangannya, menggunakan cairan pelumas saat melakukan hubungan seksual, latihan otot kegel untuk menguatkan otot-otot panggul dan relaksasi pelvis, memberikan obat-obat anti nyeri apabila ada keluhan nyeri dan rekomendasi penggunaan dilator vagina secara rutin untuk mencegah stenosis atau penyempitan liang vagina.[1,18,19]

Edukasi dilakukan kepada pasien selain untuk meningkatkan kualitas hidupnya juga untuk mengatasi keluhan psikologis seperti kecemasan, rasa minder dan kurang percaya diri. Edukasi dilakukan oleh tenaga medis yang terkait dengan pengobatan pasien. Apabila terdapat gejala psikologis yang berat, pasien dapat

dikonsultasikan kepada psikater atau konselor profesional.[1]

Psikologis serta masalah fisik sangat berhubungan dengan masalah hubungan seksual, dari Cull dkk[20], 44% pasien tidak dapat berkomunikasi secara jelas dengan pasangan mereka tentang masalah yang dirasakan. Mayoritas mereka merasa membutuhkan informasi lebih lanjut tentang kanker serviks, pengobatan dan bagaimana membantu diri mereka sendiri dalam proses rehabilitasi. Empat puluh sembilan persen akan sangat senang untuk dilakukan konseling. Bahkan dengan tingkat morbiditas fisik yang sama dari status fungsional, emosional dan seksual pasien, dapat ditingkatkan yaitu dengan memberikan perhatian lebih kepada mereka dalam segi psikologis dan masalah seksual.

Tabel 1. Rekomendasi klinis praktis dalam penanganan wanita dengan disfungsi seksual [1]

Rekomendasi
Penyaringan dan Intervensi
• Saring untuk masalah seksual, perubahan citra tubuh, dan gejala depresi pada setiap kunjungan • .Pelatihan lengkap tentang cara efektif berkomunikasi dengan pasien tentang isu-isu sensitif • Meningkatkan pengetahuan tentang potensi efek samping fisik dan psikologis yang terkait dengan pengobatan serta intervensi yang tepat untuk menangani masalah tersebut • Jadilah seseorang yang perhatian dan berusaha menciptakan lingkungan dengan suasana privasi yang kondusif untuk percakapan mengenai masalah seksual • Menyediakan literatur yang luas dan sumber daya untuk mendukung pasien / pasangan mengenai masalah kesehatan seksual • Teratur menawarkan kesempatan bagi pasien dan pasangan kekhawatiran untuk berbicara tentang masalah disfungsi seksual dan hubungan interpersonal
Manajemen Disfungsi Seksual
Kekeringan dan atrofi vagina dan dispareunia
➢ Vitamin E, pelumas vagina yang larut dalam air, dan / atau pelembab untuk meningkatkan kenyamanan dalam coital ➢ Mendorong hubungan seksual tiga sampai empat kali per minggu atau penggunaan dilator vagina, jari, atau alat bantu seks lainnya minimal tiga kali per minggu selama 10 menit setelah radiasi pelvis untuk menjaga fungsi seksual ➢ Terapi Estrogen (oral atau vagina) untuk meningkatkan gairah, meningkatkan lubrikasi, dan mencegah dispareunia. Kontraindikasi pada kanker yang estrogen-dependent ➢ Latihan Kegel / Pelvic floor untuk meningkatkan relaksasi pelvis dan menurunkan dispareunia ➢ Manajemen nyeri untuk mengatasi nyeri pasca operasi atau yang terkait dalam pengobatan kanker ➢ Rujukan ke ahli bidang yang terkait atau integratif dalam hal untuk meningkatkan hasrat seksual, vagina kering dan libido ➢ Rujukan ke seorang konselor profesional, terapis seks, atau klinik disfungsi seksual
Kelelahan dan depresi
✓ Mendorong olahraga untuk mengurangi perasaan lelah ✓ Mengobati depresi dengan obat-obatan mungkin diperlukan. Catatan: inhibitor reuptake serotonin selektif dan antidepresan trisiklik dapat menurunkan libido dan dapat menyebabkan disfungsi orgasmik ✓ Rujukan ke seorang konselor profesional atau psikiater

Tindakan ovareksis dapat dipertimbangkan bagi wanita dengan kanker serviks stadium awal sesuai dengan kriteria yang sesuai. Ovareksis atau transposisi ovarium adalah suatu prosedur bedah yang menahan ovarium di lokasi anatomi tertentu sehingga ovarium tidak bisa bebas kembali ke lokasi normal. Tujuan dari ovareksis sendiri adalah untuk mempertahankan fungsi ovarium dalam menghasilkan hormon wanita terhadap paparan radiasi pada penatalaksanaan keganasan ginekologis yang membutuhkan terapi radiasi.[21] Apabila fungsi dari ovarium dapat di pertahankan, produksi hormonal pada wanita pasca terapi radiasi dapat dipertahankan mendekati level normal, sehingga dapat memberikan pengaruh positif terhadap fungsi seksual wanita. Morice dkk[23], melaporkan pada tindakan ovareksis, didapatkan 100% preservasi ovarium pada pasien yang hanya dilakukan histerektomi radikal dan limfadenektomi saja, 90% pada pasien dengan brakhiterapi pasca operasi, dan 60% pada pasien dengan kombinasi radiasi eksterna dan brakhiterapi pasca operasi. Resiko terbesar kegagalan preservasi ovarium adalah karena radiasi eksterna. Peneliti menyimpulkan bahwa transposisi ovarium merupakan prosedur yang aman dan efektif untuk melestarikan fungsi ovarium pada pasien yang mendapat terapi kombinasi radioterapi dan operasi. Prosedur ini sebaiknya dilakukan pada pasien <40 tahun dengan karsinoma serviks invasif kecil (<3 cm) yang dapat dioperasi. Risiko terbesar dari transposisi ovarium adalah kemungkinan metastasis jauh atau metastasis ovarium, tergantung pada stadium klinis dan jenis histopatologik tumor. Namun risiko metastasis ovarium sangat rendah untuk pasien dengan karsinoma sel skuamosa dari kanker serviks stadium IA-B.[24]

Dilator Vagina

Berbentuk silinder dengan ujung yang tumpul (gambar 1), berbahan plastik keras, mempunyai ukuran bervariasi yaitu kecil, sedang, dan besar dengan ukuran berkisar 5 – 6 inchi (12 – 15 cm) dengan diameter 1.5 – 3 cm.



Gambar 1. Dilator vagina

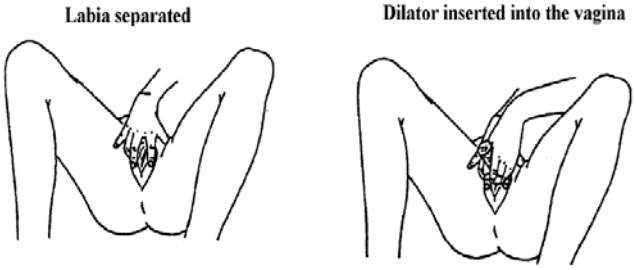
Tujuan penggunaan dilator vagina adalah untuk mencegah stenosis vagina dikarenakan efek samping lanjut dari radiasi yaitu fibrosis dari mukosa vagina. Penggunaan dilator vagina secara rutin dapat mengurangi kejadian stenosis vagina. Penggunaan dilator vagina tidak dianjurkan pada saat baru selesai

radiasi dan selama dilakukan radiasi karena dapat menimbulkan cedera pada mukosa vagina dikarenakan masih berlangsung efek akut dari radiasi, yaitu oedema, eritema dan mukositis dan juga tidak ada bukti yang menunjukkan pencegahan dari stenosis vagina.[24] Penggunaan dilator vagina berbentuk khusus yang di desain oleh Decruze dkk[18], dinamakan stent vagina, dilaporkan bahwa 57% dari pasien yang disarankan hanya untuk melakukan hubungan seksual terjadi stenosis vagina, sedangkan terjadi stenosis pada 11% dari pasien yang menggunakan stent, dan angka ini pun berkaitan dengan cara penggunakan stent yang salah. Pada mereka yang menggunakan stent dengan benar tidak terjadi stenosis vagina dan peneliti menyarankan penggunaan dilator vagina secara rutin pada semua wanita tidak peduli tingkat aktivitas seksual mereka.

Frekuensi penggunaan dilator vagina yang paling sering direkomendasikan (delapan dari 15 pusat) dalam survei di Australia adalah dua atau tiga kali per minggu dengan durasi median 5 – 10 menit, dimulai sebelum brakhiterapi ataupun 2 minggu setelah selesai radioterapi. Pada awal penggunaan dilator disarankan menggunakan dengan diameter 1.5 – 2 cm dikarenakan pasien masih akan merasakan nyeri dan tidak nyaman karena efek akut dari radiasi, kemudian setelah rasa ketidaknyamanan mereda, dapat dilanjutkan dengan dilator berdiameter 3 cm dengan tujuan untuk mengurangi efek samping lanjut berupa formasi kolagen dan fibrosis sirkumferensial.[25] Tidak ada informasi secara pasti sampai berapa lama dilator vagina digunakan.

Cara penggunaan dilator vagina :

1. Membersihkan terlebih dahulu dengan air hangat dan sabun
2. Dilator dibaluri dengan gel pelumas berbahan dasar air, jangan menggunakan pelumas vaselin
3. Pasien tidur terlentang dan meregangkan kedua tungkainya berjauhan
4. Tangan pasien membuka labia dan dilator dimasukan secara perlahan ke dalam vagina dengan mendorong dasar dari dilator. (gambar 2) Dilator didorong sampai sedalam mungkin yang tidak menyebabkan nyeri.
5. Tahan dilator di dalam vagina selama beberapa menit setelah itu dapat dikeluarkan.
6. Dilator kemudian dicuci dengan air hangat dan sabun, kemudian disimpan di tempat yang kering dan bersih.



Gambar 2. Posisi dalam memasukan dilator vagina

Kesimpulan

Radioterapi memberikan efek samping jangka panjang terhadap fungsi seksual pada wanita dengan kanker serviks pasca radiasi. Efek samping dikarenakan perubahan pada vagina, yaitu pemendekan dan penyempitan ukuran vagina serta produksi cairan lubrikasi vagina yang berkurang sehingga menyebabkan rasa nyeri saat berhubungan seksual. Selain gejala fisik yang dialami wanita dengan kanker serviks pasca radioterapi, wanita juga mengalami gejala psikososial seperti penurunan hasrat untuk melakukan hubungan seksual, rasa cemas karena memikirkan penyakitnya, cemas karena pencitraan diri yang kurang baik, penurunan rasa percaya diri, sampai rasa cemas karena sulit mencapai orgasme saat melakukan hubungan seksual. Hal ini akan berdampak pada menurunnya kualitas hidup pasien pasca selesainya pengobatan. Perlu dilakukan manajemen pasien berkaitan dengan hal- hal ini, baik dari segi medis maupun segi psikososial. Pendekatan dari segi psikososial dilakukan dengan cara pemberian edukasi dan konseling terhadap pasien agar dapat meningkatkan rasa kepercayaan diri, menurunkan rasa cemas dan meningkatkan hasrat dalam melakukan hubungan seksual. Adapun bentuk-bentuk manajemen kepada pasien untuk mengurangi kejadian disfungsi seksual adalah dengan menganjurkan untuk berhubungan seksual dengan pasangan secara rutin dan penggunaan dilator vagina secara rutin untuk mengurangi terjadinya stenosis vagina dan penggunaan cairan pelumas dalam berhubungan seksual. Pasien juga dianjurkan untuk rutin berolahraga. Diharapkan dengan manajemen khusus terhadap pasien dengan kanker serviks pasca radiasi akan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

Daftar Pustaka

1. Audette C, Waterman J. The sexual health of women after gynecologic malignancy. J Midwifery Womens Health 2010 Jul;55(4):357-62.
2. Greven K.M., Paunesku T. Radiation complications of the pelvis. In: William Small Jr, Woloshack G.E., editors. Radiation toxicity a practical guide. First ed. New York: Springer; 2006. p. 125-49.
3. Berman JR. Physiology of female sexual function and dysfunction. Int J Impot Res 2005 Dec;17 Suppl 1:S44-S51.

4. Brand AH, Bull CA, Cakir B. Vaginal stenosis in patients treated with radiotherapy for carcinoma of the cervix. Int J Gynecol Cancer 2006 Jan;16(1):288-93.
5. Katz A, Njuguna E, Rakowsky E, Sulkes A, Sulkes J, Fenig E. Early development of vaginal shortening during radiation therapy for endometrial or cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2001 May;11(3):234-5.
6. Hartman P, Diddle AW. Vaginal stenosis following irradiation therapy for carcinoma of the cervix uteri. Cancer 1972 Aug;30(2):426-9.
7. Flay LD, Matthews JH. The effects of radiotherapy and surgery on the sexual function of women treated for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 Jan 15;31(2):399-404.
8. Poma PA. Postirradiation vaginal occlusion: nonoperative management. Int J Gynaecol Obstet 1980 Sep;18(2):90-2.
9. Abitbol MM, Davenport JH. Sexual dysfunction after therapy for cervical carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1974 May 15;119(2):181-9.
10. Friedman LC, Abdallah R, Schluchter M, Panneerselvam A, Kunos CA. Adherence to Vaginal Dilation Following High Dose Rate Brachytherapy for Endometrial Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 Jul 7.
11. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Jul 15;56(4):937-49.
12. Jongpipan J, Charoenkwan K. Sexual function after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. J Sex Med 2007 Nov;4(6):1659-65.
13. Schover LR, Fife M, Gershenson DM. Sexual dysfunction and treatment for early stage cervical cancer. Cancer 1989 Jan 1;63(1):204-12.
14. Saewong S, Choobun T. Effects of radiotherapy on sexual activity in women with cervical cancer. J Med Assoc Thai 2005 Oct;88 Suppl 2:S11-S15.
15. Klee M, Thranov I, Machin D. Life after radiotherapy: the psychological and social effects experienced by women treated for advanced stages of cervical cancer. Gynecol Oncol 2000 Jan;76(1):5-13.
16. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. N Engl J Med 1999 May 6;340(18):1383-9.
17. Bruner DW, Lanciano R, Keegan M, Corn B, Martin E, Hanks GE. Vaginal stenosis and sexual function following intracavitary radiation for the treatment of cervical and endometrial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993 Nov 15;27(4):825-30.
18. Decruze SB, Guthrie D, Magnani R. Prevention of vaginal stenosis in patients following vaginal brachytherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1999;11(1):46-8.
19. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2010;(9):CD007291.
20. Cull A, Cowie VJ, Farquharson DI, Livingstone JR, Smart GE, Elton RA. Early stage cervical cancer: psychosocial and sexual outcomes of treatment. Br J Cancer 1993 Dec;68(6):1216-20.
21. Fidel A Valea, William J Mann. Oophoropexy and ovarian transposition. Tommaso Falcone, Sandy J Falk, editors. 2008.
22. Morice P, Juncker L, Rey A, El-Hassan J, Haie-Meder C, Castaigne D. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. Fertil Steril 2000 Oct;74(4):743-8.
23. L'ubusky M, Kudela M, L'ubusky D, Machac S, Prochazka M, Mickova I. [The effectiveness and complications of ovarian transposition in young women with cervical cancer]. Ceska Gynekol 2004 Jul;69(4):283-6.
24. Lancaster L. Preventing vaginal stenosis after brachytherapy for gynaecological cancer: an overview of Australian practices. Eur J Oncol Nurs 2004 Mar;8(1):30-9.
25. Johnson N, Miles TP, Cornes P. Dilating the vagina to prevent damage from radiotherapy: systematic review of the literature. BJOG 2010 Apr;117(5):522-31

RADIOTERAPI & ONKOLOGI
Indonesia
Journal Of The Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

DAMPAK RADIASI PADA SUMSUM TULANG

Harman Juniardi, Irwan Ramli
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel
Riwayat Artikel:
Diterima Mei 2012
Disetujui Juli 2012

Abstrak / Abstract

Sumsum tulang yang merupakan tempat pembentukan sel-sel darah dapat terganggu fungsinya akibat radiasi. Reaksi yang ditimbulkan dapat berupa efek akut dan kronik pada sistem hematologi. Efek akut berupa kurangnya sel darah perifer umumnya terjadi akibat apoptosis pada sel progenitor dan prekursor hematopoisis. Efek kronik terjadi karena berkurangnya kemampuan sel punca hematopoisis dalam membelah diri dan kerusakan mikrovaskular sumsum tulang. Secara klinis toksisitas tersebut masih dalam toleransi, bahkan kemoradiasi dapat meningkatkan kesintasan dan kontrol lokal. Teknik radiasi terus dikembangkan untuk mengurangi paparan radiasi pada sumsum tulang sehat.

***Kata kunci**: sumsum tulang, efek samping radiasi, dosis toleransi.*

Alamat Korespondensi:
Dr. Harman juniardi,
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
Email: men_ntb@yahoo.com

Bone marrow is where blood cells produced which can be disrupted its function by irradiation. The reaction in hematology system can be acute and chronic effects. Acute effects due to the lack of peripheral blood cells generally occurs because of apoptosis in progenitor cells and precursor hematopoisis. Chronic effects occur due to the reduced ability of hematopoetic stem cells to divide and microvascular damage of the bone marrow. Clinically toxicity is tolerable, furthermore chemoradiation may improve survival and local control. Irradiation techniques is being developed to reduce irradiation exposure to healthy bone marrow.

***Key words**: bone marrow, radiation side effect, tolerance dose*

Hak cipta ©2012 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Radioterapi merupakan salah satu modalitas utama dalam penanganan kanker. Sekitar 50% pasien kanker yang mendapat radioterapi, 30% diantaranya mengalami efek samping hematologi. [1] Banyak studi melaporkan kejadian toksisitas tersebut di berbagai kasus, seperti pada radiasi kraniospinal, KNF, kanker anus, dan yang paling sering menimbulkan toksisitas adalah pada radiasi kanker mulut rahim.[2-7] Pemberian kemoterapi yang bersamaan dengan radiasi semakin memperberat efek hematologi yang ditimbulkan.[2-5]

Pemahaman tentang efek samping radiasi pada sumsum tulang ini penting dalam perencanaan teknik radiasi. Tulisan ini mencoba memberikan informasi tentang mekanisme efek samping tersebut, dosis toleransi, dan penanganannya.

Anatomi dan Fisiologi Sumsum Tulang

Tempat pembentukan sel-sel darah (hematopoisis) sebagian besar terjadi pada sumsum tulang. Sumsum tulang merupakan bagian yang lunak, terdapat pada semua tulang, tepatnya pada kanal *havers*, bagian *lamellar* tulang.[8]

Berdasarkan fungsinya, sumsung tulang terdiri atas dua bagian, yakni sumsum kuning dan sumsum merah.[8]

1. Sumsum kuning terdiri atas kerangka jaringan konektif yang banyak menyokong sel dan pembuluh darah, sebagian besar adiposit.
2. Sumsum merah banyak ditemukan pada tulang rangka fetus tahun pertama. Bagian ini menunjukkan pembentukan sel darah yang aktif. Setelah 5 tahun, digantikan sumsum kuning pada tulang panjang. Secara bertahap, pergantian ini dimulai pada tulang yang distal. Pada usia 20-25

tahun, sumsung merah hanya terdapat pada tulang belakang, tulang dada, rusuk, klavikula, scapula, pelvis, tulang tengkorak, dan bagian proksimal akhir dari femur dan humerus. Distribusi geografis sumsum merah ini penting dipahami untuk menilai efek radiasi (tabel 1). Sumsung merah terdiri atas stroma, yang menyokong kelompok sel hematopoitik dan kaya akan pembuluh darah.[8,9]

Tabel 1. Distribusi sumsum merah pada manusia dewasa

No.	Area Sumsum Merah	% Sumsum Merah
1.	*Coxae*	22
2.	Vertebra	
	– Sakrum	14
	– Lumbal	11
	– Toraks	14
	– Serviks	3
3.	Kranium	12
4.	Mandibula	1
5.	Klavikula	1
6.	Sternum	2
7.	Tulang rusuk	8
8.	Humerus	1
9.	Kaput/ leher femur	4

Sumber : kepustakaan no.2 dengan modifikasi

Ada 2 jenis sel punca pada sumsum tulang, yakni sel punca mesenkimal dan hematopoisis.[10]

1. Sel punca mesenkimal, dikenal juga dengan sel stromal sumsum (*marrow stromal cell*) atau stem sel stromal (*stromal stem cell*). Sel ini terdiri atas *adherent myofibroblast-like cell* yang memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi osteoblast, kondrosit, adiposit, dan fibroblast.
2. Sel punca hematopoisis, bersifat mampu memperbaiki diri, pluripotensial yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi banyak jenis sel, termasuk eritrosit, trombosit, netrofil, eusinofil, basofil, monosit, limfosit T dan B, *natural killer cell*, dan sel dendrit. Sel punca ini tidak bisa diidentifikasi secara morfologi pada sumsum, tapi dapat dikenali dengan protein penanda permukaan sel khusus (CD34) melalui aspirasi. Sel punca hematopoisis pluripotensial terbagi menjadi 2 sel punca multipotensial, yakni sel punca limfoid dan *colony forming-unit erythroid, granulocytic-monocytic,* dan *megakaryocytic* (CFU-GEMM). Sel punca limfoid kemudian bermigrasi ke organ limfoid, sedangkan CFU-GEMM tetap pada sumsum tulang dan terbagi menjadi sel-sel progenitor. Sel progenitor kemudian masing- masing terbagi menjadi sel prekursor yang terdiri atas sel-sel muda dan matang. Sel prekursor yang sudah mengalami maturasi pada sumsum tulang (kecuali monosit yang mengalami maturasi pada sirkulasi menjadi makrofag) masuk kedalam sirkulasi sistemik menjadi sel darah perifer.[8,11] Sel darah perifer tersebut memiliki jangka hidup yang bervariasi, sel darah merah masa hidupnya 120 hari sedangkan trombosit 8 hingga 11 hari.[12]

Radiosensitivitas Sumsum Tulang

Sumsum tulang bersifat radiosensitif terhadap radiasi. Dosis toleransi minimal (*tolerance dose*: $TD_{5/5}$) dan dosis toleransi maksimal ($TD_{50/5}$) menggambarkan komplikasi sebesar 5 – 50 % yang terjadi selama 5 tahun. Tabel 2 merupakan parameter standar dalam menilai komplikasi sumsum tulang dengan pemberian radiasi fraksinasi konvensional (1,8 – 2 Gy/fraksi dan 5 fraksi/minggu).[13]

Tabel 2. Dosis toleransi sumsum tulang dan komplikasinya

Dosis (Gy) yang diberikan	Komplikasi	Dosis (Gy) TD5-TD50
2-10	Lekopenia dan trombositopenia berat	3-5
10-20	Aplasia akut	15-20
30-40	Hipoplasia	25-35
40-50 (*microenvironment* dan sinus)	Aplasia permanen	45-50

Sumber : kepustakaan no.21 dengan modifikasi

Patofisiologi

Radiasi dapat menyebabkan gangguan fungsi pada sumsum tulang. Ada beberapa kemungkinan mekanisme terjadinya gangguan tersebut, antara lain[14] :

1. Induksi apoptosis sel punca hematopoisis.
   Kemungkinan ini masih kontroversial karena:
   a. Sel punca ini bersifat lebih radioresisten untuk bisa terinduksi apoptosis karena radiasi
   b. Pemberian busulfan yang memiliki efek yang lebih berat dalam supresi sumsum tulang ternyata tidak menginduksi sel punca hematopoisis secara signifikan.
2. Induksi sel punca hematopoisis menjadi sel *senescence*. Sel *senescence* tidak memiliki kemampuan untuk membelah diri, walaupun secara metabolisme masih aktif. Beberapa studi menunjukkan bahwa pemberian busulfan dan radiasi menyebabkan supresi sumsum tulang kronik yang berat. Sel *senescence* ini menunjukkan aktifitas klonogen yang kurang dan peningkatan ekspresi SA-β-gal, p16, dan Arf. SA-β-gal merupakan *biomarker* untuk sel *senescence*, sedangkan p16 dan Arf berimplikasi pada

perkembangan sel *senescence*. Mekanisme ini bertanggung jawab dalam menyebabkan efek kronik hematologi.

3. Merusak stroma sumsum tulang
   Pada stroma sumsum tulang terdapat *niche* dari sel punca stroma dan hematopoisis, yang menempel pada *endosteal*. Area ini bersifat relatif hipoksia, sehingga resisten terhadap paparan radiasi.[10] Sedangkan sel progenitor hematopoisis dapat mengalami apoptosis yang mengakibatkan terjadinya efek akut hematologi karena radiasi. Selain itu, radiasi juga menyebabkan kerusakan pada sistem mikrovaskular dalam stroma.[14]

Efek yang ditimbulkan radiasi pada sumsum tulang mencakup efek akut dan kronik.

1. Efek akut
   Efek ini ditandai dengan penurunan secara progresif sel darah perifer akibat rusaknya sel progenitor, prekursor, dan matur hematopoisis. Terdapat variasi derajat anemia, trombositopenia, limfopenia, dan neutropenia pada tiap dosis paparan. Limfopenia terjadi lebih dulu karena lebih sensitif dan mati pada interfase. Derajat kritis rerata terjadi pada minggu ke-3. Pada saat tersebut terjadi demam karena infeksi, bintik-bintik merah dan perdarahan karena trombositopenia, sedangkan anemia secara signifikan lebih menunjukkan akibat perdarahan dibandingkan dengan produksinya yang menurun. [15,16]
   Radiasi lokal dengan lapangan radiasi yang besar seperti pada *total lymphoid irradiation* dapat ditoleransi dengan dosis fraksinasi 20-40 Gy. Efek yang ditimbulkan seperti dirangkum pada tabel 3.[12]

Tabel 3. Efek radiasi pada sumsum tulang manusia dengan dosis fraksinasi

Paparan Fraksinasi		Perubahan Morfologi
Dosis Total	**Waktu**	
400	3 hari	Menurunnya sel prekursor
1000	8 hari	Tidak adanya sel prekursor, dilatasi sinosoid, perdarahan akut
2000	16 hari	Menurunnya semua prekursor hematopoitik, dilatasi sinosoid
5000 +	35 hari	Hampir tidak adanya prekursor hematopoitik, dilatasi sinosoid yang minimal
5000 +	3-12 bulan	Hipoplasia komplet

Sumber : kepustakaan no.14 dengan modifikasi

2. Efek kronik
   Dosis radiasi, fraksinasi, dan volume sumsum tulang yang terkena radiasi mempengaruhi efek kronik dan regenerasi pada sumsum tulang. Pemberian radiasi pada area sumsum tulang yang kurang dari 10-15%, dengan dosis fraksi melebihi 30 Gy atau dosis tunggal 20 Gy, dapat menyebabkan ablasi atau hipoplasia yang menetap. sumsum tulang yang tidak diradiasi masih mampu mengkompensasi efek yang terjadi. Radiasi pada 25-50% sumsum tulang dengan dosis yang sama terjadi ablasi dan hipoplasia yang menetap, dan semua sumsum tulang menjadi aktif dalam waktu yang lama. Radiasi pada volume 50-75% sumsum tulang menyebabkan terjadinya fenomena paradok, yakni terjadi regenerasi pada sumsum tulang yang diradiasi dalam 2 hingga 5 tahun setelah radiasi, dan terjadi perluasan fungsi sumsum tulang pada area yang sebelumnya tenang, seperti femur dan humerus (tulang panjang) dalam waktu hingga 1 hingga 2 tahun. Pada dosis lebih dari 50 Gy terjadi kerusakan mikrovaskular sumsum tulang yang permanen (fibrosis).[9,13,17]

Efek Radiasi Pada Sumsum Tulang Secara Klinis

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) mengembangkan 2 kriteria untuk menilai efek radiasi pada sumsum tulang, yakni *Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria* dan *Cooperative Group Common Toxicity Criteria*.[18,19]

Kriteria tersebut kemudian banyak digunakan diberbagai studi untuk menilai toksisitas hematologi. Kasus toksisitas yang banyak dilaporkan terutama pada radiasi daerah pelvis. Pada regio ini terdapat 50% sumsum merah yang banyak dijumpai sel-sel hematopoisis aktif, sehingga efek yang ditimbulkan lebih besar dibandingkan dengan regio anatomi lainnya. Demizu et al.[20] melaporkan 1% toksisitas hematologi akut grade 3. Pemberian kemoterapi bersamaan dengan radioterapi semakin memperberat toksisitas hematologi.[21]

Tingginya toksitas hematologi pada radiasi daerah pelvis, baik dengan pemberian radiasi saja ataupun disertai dengan kemoterapi, ternyata masih dalam batas toleransi. Secara klinis angka mortalitas dan morbiditas karena toksisitas hematologi sangat kecil bahkan tidak ada dilaporkan dalam tiap studi. Bahkan pemberian kemoradiasi dapat meningkatkan angka kesintasan dan kontrol lokal pasien. Beberapa studi melaporkan peningkatan kesintasan sekitar 75% dengan kemoradiasi dibanding 65 % dengan radiasi saja, peningkatan kontrol lokal 78% dengan kemoradiasi dibanding 67% radiasi saja pada terapi kanker mulut rahim.[3,21]

Penanganan

Penanganan supresi sumsum tulang akibat radiasi ini dibagi menjadi suportif dan preventif. Penanganan suportif berupa pemberian *growth factor* pada lekopenia, transfusi sel darah merah pada anemia, ataupun pemberian transfusi trombosit pada trombositopenia. Penanganan preventif tergantung dari tehnik radiasi yang digunakan untuk mengurangi area

sumsum tulang sehat yang diradiasi.[1,9,17] Mell et al.[22] menunjukkan bahwa pada penanganan kanker mulut rahim, teknik *bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy* (BMS-IMRT) lebih superior dalam mengurangi dosis radiasi pada sumsum tulang pelvis, terutama spinal lumbal sakral dibanding teknik 4 lapangan dan AP-PA. BMS-IMRT diasumsikan dapat mengurangi efek samping hematologi akut dibandingkan teknik konvensional.

Kesimpulan

Radiasi dapat menimbulkan reaksi akut dan kronik pada sumsum tulang. Efek akut tersebut dapat diamati pada penurunan sel darah perifer. Efek kronik berupa aplasia, hipoplasia, dan fibrosis mikrovaskular sumsum tulang dalam jangka panjang. Toksisitas hematologi baik karena radiasi saja ataupun kemoradiasi masih dalam batas toleransi, bahkan tingkat mortalitas dan morbidas karena toksistas sangat rendah. Pemberian kemoradiasi dapat meningkatkan kesintasan hidup pasien dan kontrol lokal. Peran radioterapi dalam memperbaiki teknik radiasi guna mengurangi dosis radiasi pada sumsum tulang sehat sangat penting, sehingga mengurangi toksisitas hematologi pada sumsum tulang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kulkarni S, Ghosh SP, Hauer-Jensen M, Kumar KS. Hematological targets of radiation damage. Curr Drug Targets 2010 Nov;11(11):1375-85.
2. Mell LK, Kochanski JD, Roeske JC, Haslam JJ, Mehta N, Yamada SD, et al. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 Dec 1;66(5):1356-65.
3. Zeng SY, Li LY, Shu KY, Pan M, Li HP, Luo B. [Concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced cervical carcinoma]. Ai Zheng 2008 Sep;27(9):942-6.
4. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998 Apr;16(4):1310-7.
5. Lee AW, Tung SY, Chua DT, Ngan RK, Chappell R, Tung R, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. J Natl Cancer Inst 2010 Aug 4;102(15):1188-98.
6. Jefferies S, Rajan B, Ashley S, Traish D, Brada M. Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation. Radiother Oncol 1998 Jul;48(1):23-7.
7. Liang Y, Messer K, Rose BS, Lewis JH, Jiang SB, Yashar CM, et al. Impact of bone marrow radiation dose on acute hematologic toxicity in cervical cancer: principal component analysis on high dimensional data. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 Nov 1;78(3):912-9.
8. Systemic Overview : Blood, lymphoid tissues and haemopoiesis . In: Susan Standring, editor. Gray's Anatomy. 39 ed. Elsevier ; 2008.
9. Mauch P, Constine L, Greenberger J, Knospe W, Sullivan J, Liesveld JL, et al. Hematopoietic stem cell compartment: acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 Mar 30;31(5):1319-39.
10. Greenberger JS, Epperly M. Bone marrow-derived stem cells and radiation response. Semin Radiat Oncol 2009 Apr;19(2):133-9.
11. Roland Schwarting, Steven McKenzie, Raphael Rubin. Hematopathology. In: Rubin E, Reisner HM, editors. Essentials of Rubin's Pathology, 5th Edition. 5 ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
12. Luis Felipe Fajardo L-G, Morgan Berthrong, Robert E.Anderson. Hematopoietic tissue. Radiation pathology. Oxford University Press, Inc; 2001. p. 379-87.
13. Rubin P, Wefer A, Hricak H, Constine LS, Williams J, Slovick FT. Late Effects. Oncologic Imaging. 1976. p. 895-939.
14. Wang Y, Probin V, Zhou D. Cancer therapy-induced residual bone marrow injury-Mechanisms of induction and implication for therapy. Curr Cancer Ther Rev 2006 Aug 1;2(3):271-9.
15. Luis Felipe Fajardo L-G, Morgan Berthrong, Robert E.Anderson. Acute radiation syndromes. In: Luis Felipe Fajardo L-G, Morgan Berthrong, Robert E.Anderson, editors. Radiation Pathology. Oxford University Press, Inc; 2001. p. 43-51.
16. Andrews GA. Radiation accidents and their management. Radiat Res Suppl 1967;7:390-7.
17. Kathryn Mcconnell Greven, Tatjana Paunesku. Radiation Complications Of The Pelvis. In: William Small J, Gayle E.Woloschak, editors. Radiation Toxicity: a practical guide. Springer Science+Media Business, Inc; 2006. p. 144-8.
18. Cooperative Group Common Toxicity Criteria. www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/CooperativeGroupCommonToxicityCriteria aspx 2011 Available from: URL: www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/CooperativeGroupCommonToxicityCriteria.aspx
19. Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria. www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/AcuteRadiationMorbidityScoringCriteria aspx 2011 Available from: URL: www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventR

eporting/AcuteRadiationMorbidityScoringCriteria.aspx

20. Demizu Y, Sasaki R, Soejima T, Maruta T, Okamoto Y, Yamada K, et al. Efficacy and feasibility of cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2006 Oct;36(10):620-5.
21. Nagy V, Coza O, Ordeanu C, Traila A, Rancea A, Todor N, et al. Radiotherapy versus concurrent 5-day cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Long-term results of a phase III randomized trial. Strahlenther Onkol 2009 Mar;185(3):177-83.
22. Mell LK, Tiryaki H, Ahn KH, Mundt AJ, Roeske JC, Aydogan B. Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Aug 1;71(5):1504-10.

RADIOTERAPI & ONKOLOGI
Indonesia
Journal Of The Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

KARAKTERISTIK DAN PROFIL ELECTRON BEAM THERAPY

Elia Aditya B.K, H. M. Djakaria, Tuti Amalia, Dessy Arianty
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel
Riwayat Artikel:
Diterima April 2012
Disetujui Juli 2012

Alamat Korespondensi:
Dr. Elia Aditya B.K
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
E mail: elia3714@gmail.com

Abstrak / Abstract
Tulisan ilmiah berikut akan membahas mengenai terapi radiasi dengan elektron dari segi klinis dan fisis. Sifat elektron pada saat berinteraksi dengan substansi yang dilintasinya menimbulkan gambaran distribusi dosis yang khas untuk partikel elektron. Terbentuknya karakteristik tersebut disebabkan oleh pengaruh energi elektron, peristiwa hamburan, dan sifat medium yang dilintasi. Selain itu ada beberapa kondisi klinis yang menyebabkan profil distribusi dosis elektron dapat berubah seperti kemiringan, permukaan lapangan penyinaran yang ireguler, inhomogenitas medium, dan lapangan elektron yang diletakkan berdampingan dengan lapangan lain. Kondisi tersebut memerlukan penyesuaian agar dapat mencakup area tumor secara adekuat dengan dosis pada jaringan sehat yang masih dapat diterima.

Kata kunci: elektron, distribusi dosis, energi, hamburan, kemiringan, permukaan ireguler, inhomogenitas

Abstract
This scientific paper will concern about the electron beam therapy in terms of clinical and physical point of view. The properties of electrons during their interaction with the medium, forming a typical dose distribution for electron particles. The formation of these characteristics are influenced by electron energy, scattering process, and the nature of the medium crossed by. Several clinical conditions cause the modification of dose distribution profile e.g. beam obliquity, surface irregularities, tissue inhomogeneities, and the adjacent fields. These conditions require adjustments in order to adequately cover the tumor area, provided tolerable dose to healthy tissue.

Keywords*: electron, dose distribution, electron energy, scattering, obliquity, surface irregularities, inhomogeneities.*

Hak cipta ©2012 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Penggunaan elektron sebagai modalitas terapi radiasi telah dilakukan sejak awal tahun 1950. Awalnya berkas sinar elektron diproduksi oleh pesawat betatron. Pada saat itu beberapa linear accelerator dan *Van de Graaff generator* juga dapat memproduksi elektron akan tetapi energi yang dihasilkan lebih rendah.[1] Tahun 1970 linear accelerator berenergi tinggi mulai diperkenalkan dan linear accelerator ini dapat memproduksi foton dan elektron multienergi. Penggunaannya yang pada mulanya hanya terbatas pada senter-senter radioterapi besar saja, kemudian semakin diminati secara luas karena pada beberapa keadaan elektron menjadi modalitas terapi radiasi yang karakteristiknya tidak dapat tergantikan oleh foton.[1,2,3]

Kegunaan Electron Beam dalam Terapi

Rentang energi yang paling banyak digunakan dalam terapi menggunakan elektron berkisar antara 6 – 20 MeV. Pada rentang energi ini elektron dapat digunakan dalam terapi tumor superficial (berlokasi pada kedalaman kurang dari 5 cm) dengan diikuti oleh dosis yang menurun secara tajam pada daerah di

sebelah dalam dari tumor. Berbagai lokasi yang dapat diterapi menggunakan elektron sebenarnya bisa saja dijangkau dengan pemberian superficial x-ray, brakiterapi, atau foton tangensial, akan tetapi radiasi menggunakan elektron memberikan keuntungan tersendiri dalam hal homogenitas dosis pada target volume dan minimalnya dosis yang diterima oleh jaringan yang berada di sebelah dalam dari target volume.[1,2,4,5]

Interaksi Elektron dengan Medium

Seiring dengan elektron menembus suatu medium, mereka berinteraksi dengan atom dengan beberapa cara sesuai dengan interaksi gaya Coulomb. Proses tersebut antara lain berupa tumbukan inelastis dengan elektron atom (ionisasi dan eksitasi), tumbukan inelastis dengan inti atom (bremsstrahlung), tumbukan elastis dengan elektron atom, dan tumbukan elastis dengan inti atom.[1,2,4,6]

Pada tumbukan inelastis, sebagian dari energi kinetik akan berubah bentuk karena dipakai untuk melakukan ionisasi atau berubah menjadi bentuk energi yang lain seperti foton atau melakukan eksitasi. Pada tumbukan elastis, energi kinetik tidak hilang menjadi bentuk energi yang lain tetapi hanya disalurkan ke partikel yang ditumbuk. Medium dengan nomor atom yang rendah seperti air misalnya, lebih cenderung mengalami ionisasi. Sedangkan material dengan dengan nomor atom yang lebih tinggi, seperti timbal misalnya, produksi bremsstrahlung akan lebih prominen. Pada proses tumbukan dengan elektron atom, apabila energi kinetik yang diterima oleh elektron yang terlontar masih memiliki cukup energi untuk menyebabkan ionisasi, elektron tersebut dinamakan sebagai elektron sekunder atau δ-ray. Seiring dengan perjalanan elektron menembus medium, lama kelamaan akan semakin mengalami kehilangan energi sampai akhirnya elektron mencapai energi thermal dan akan ditangkap oleh atom di sekitarnya.[1,2,4]

Kejadian ketika elektron mengalami kehilangan energi melalui proses tumbukan dengan elektron pada atom medium sehingga mengakibatkan terjadinya ionisasi dan eksitasi disebut juga dengan collisional losses. Seberapa besar laju kehilangan energi karena proses ini tergantung dari kepadatan elektron dari medium yang dilalui tersebut. Karena itu, laju kehilangan energi per gram per cm^2 lebih besar untuk medium dengan nomor atom yang lebih kecil dibandingkan dengan medium dengan nomor atom yang lebih besar. Selain itu medium dengan nomor atom yang tinggi memiliki electron bounding energy yang lebih besar sehingga juga menyebabkan interaksi ini menjadi lebih sulit terjadi.[2,4]

Jenis interaksi yang lain adalah radiation losses. Interaksi ini terjadi ketika elektron mengalami tumbukan dengan inti atom dan terjadi bremsstrahlung. Pada radiation losses ini, energi yang hilang akan berubah menjadi bentuk energi lain yaitu energi cahaya. Laju hilangnya energi akan berbanding lurus dengan energi elektron yang menumbuk dan juga kuadrat dari nomor atom medium.[2,4]

Proses kehilangan energi ini tentunya akan memberikan dampak terhadap medium yang dilewati. Jika selama menembus medium elektron akan kehilangan sejumlah energi yang terjadi karena proses di atas, maka medium yang dilewati akan menyerap energi sebagai hasil dari interaksi antara elektron yang melintas dengan atom medium. Energi yang diserap oleh medium di sepanjang lintasan berkas sinar inilah yang disebut dengan *restricted collision stopping* power atau yang lebih kita kenal dengan istilah linear energy transfer atau LET. Besarnya energi yang diserap ini kita definisikan sebagai besarnya kehilangan energi (energi yang diserap oleh medium) secara lokal per satuan jarak tempuh. Besarnya nilai ini tentu saja berbeda untuk setiap substansi dan energi elektron.[2,4,6] Sepanjang lintasannya menembus medium, elektron mengalami juga pembelokan arah dan perubahan kecepatan. Kejadian ini disebut juga dengan *scattering* atau hamburan. Interaksi ini terjadi lebih dominan dipengaruhi oleh inti atom medium yang dilintasi. Seberapa besar suatu medium mengakibatkan pembelokan arah dan perubahan kecepatan ini berbanding lurus dengan kuadrat nomor atom dan berbanding terbalik dengan kuadrat energi kinetik. Alasan ini juga yang menyebabkan material dengan nomor atom yang tinggi dipakai untuk membuat scattering foil dan dibentuk setipis mungkin untuk meminimalkan kontaminasi x-ray. [1,2,4]

Karakteristik Klinis Elektron

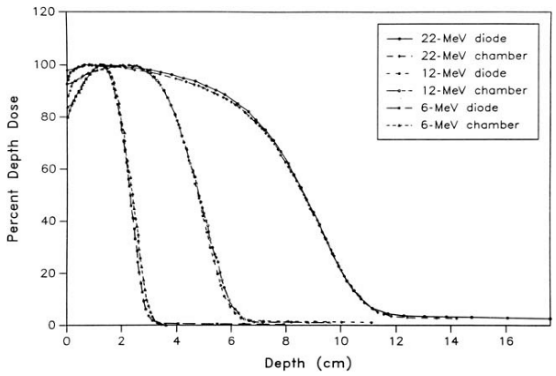
1. *Central Axis Depth Dose*

Salah satu yang menarik dari penggunaan elektron adalah dalam hal bentuk dari *depth dose curve* yang dimilikinya. Dosis yang kurang lebih cukup homogen pada target volume, disertai dengan penurunan dosis yang tajam di sebelah dalam dari target volume tersebut, hal ini menjadi kelebihan tersendiri penggunaan elektron dibandingkan dengan pesawat x-ray konvensional. Walaupun demikian, keuntungan ini cenderung menjadi semakin berkurang dengan pemilihan energi yang semakin besar. Energi yang semakin besar menyebabkan *drop off region* yang melandai, serta memperbesar dosis pada permukaan..[1,2,4,5,7]

Pada lapangan penyinaran yang luas, kedalaman (cm) yang memperoleh dosis yang relatif efektif (80-90%) adalah sesuai dengan kurang lebih sepertiga dari energi elektron dalam satuan MeV. Karena itu elektron 13 MeV dapat digunakan pada tumor dengan kedalaman sekitar 3 - 4 cm. Di bawah 80% depth dose, terjadi penurunan dosis yang curam, sehingga struktur jaringan di sebelah dalamnya akan terlindungi. [1,2,4,5,7]

Kedalaman yang paling bermanfaat (*therapeutic range*) dalam penggunaan elektron adalah

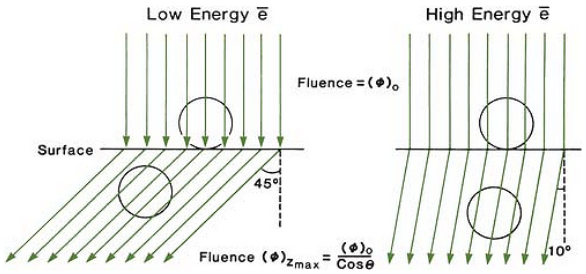
kurang lebih berada pada 90% *depth dose*. Pada linear accelerator modern dan pada lapangan standar umumnya kedalaman ini kira-kira ada pada E(dalam MeV)/3.2 (dalam cm), sedangkan 80% depth dose dicapai pada kedalaman kira-kira E(dalam MeV)/2.8 (dalam cm) pada lapangan standar. Sedangkan Dmax tidak mengikuti fungsi linier terhadap energi, akan tetapi mengikuti fungsi exponensial yang besarnya kurang lebih 0.46 $E^{0,67}$. Cara tersebut hanyalah merupakan perkiraan, dan hasilnya dapat berbeda-beda dengan penggunan pesawat yang berbeda. Setiap pesawat dapat berbeda dalam hal proses pembuatan beam, teknik bending, dan *collimation*. Oleh karena itu *beam* data harus diukur secara spesifik untuk masing-masing pesawat secara individual.[1,2,4,7,8,9]



Gambar 1. Perbandingan kurva depth dose di air pada beberapa level energi elektron. Percentage depth dose dalam medium air terhadap fungsi depth

Pemilihan energi elektron lebih critical dibanding dengan pemilihan energi untuk foton, karena dosis akan menurun dengan tajam di bawah dari 80% depth dose karena itu pemilihan energi elektron harus dilakukan secara berhati-hati.

Skin sparing effect pada penggunaan elektron amat kecil, atau hampir bisa dikatakan tidak ada. Berbeda dengan foton, prosentase dosis pada permukaan semakin tinggi dengan naiknya energi. Efek ini terjadi karena sifat dari *electron scattering* atau hamburan elektron. Seperti yang telah dijelaskan pada bagian sebelumnya, bahwa besarnya pembelokan arah karena proses *scattering* ini akan berbanding lurus dengan kuadrat nomor atom medium yang dilewati, demikian juga berbanding terbalik dengan kuadrat energi elektron yang melintasi medium. Dengan demikian, pada penggunaan elektron berenergi rendah, elektron akan terhambur begitu mudah dengan sudut hamburan yang lebar. Hal ini menyebabkan *build up* terjadi segera pada jarak tidak terlampau dalam setelah melewati permukaan kulit. Karena itu, rasio surface dose terhadap *maximum dose* menjadi lebih kecil pada pemakaian energi elektron yang rendah. Gambar 2 menggambarkan bahwa untuk *fluens* berkas elektron (e^-/cm^2) yang sama jumlahnya, elektron berenergi rendah melakukan *build-up fluens* yang lebih besar pada kedalaman Dmax dibandingkan dengan elektron berenergi tinggi.[1,4]

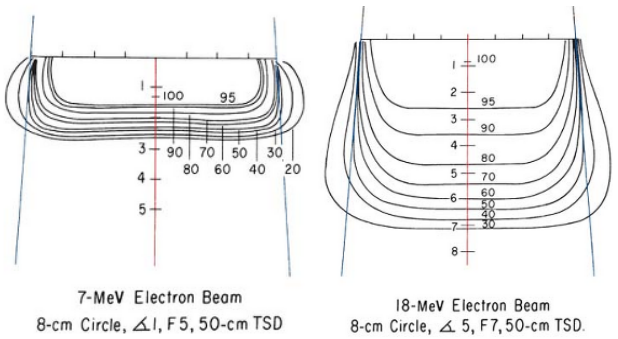


Gambar 2. Ilustrasi peningkatan *percentage surface dose* karena *scattering* yang berbeda antara energi elektron yang rendah dari energi elektron yang tinggi.

2. Kurva Isodosis

Electron scattering berperanan penting dalam menentukan bentuk kurva isodosis (*central axis distribution*, *flatness*, dan kelengkungan tepi lapangan). Seiring dengan masuknya elektron pada permukaan medium, berkas sinar segera akan mengalami *expansion* (pelebaran) karena terjadi proses *scattering*. Proses *scattering* yang terjadi di dalam medium akan menentukan seperti apa bentuk kurva isodosis yang dihasilkan. Proses *scattering* sendiri dipengaruhi oleh banyak hal; mulai dari energi yang digunakan, besar lapangan, dan *collimation system* yang dimiliki oleh pesawat. Bentuk dari *scattering foil*, *monitor chamber*, *jaw, dan cones* pada *collimation system* mengakibatkan pattern *scatter* yang berbeda antar pesawat dan oleh karena itu *pattern isodoses* yang dihasilkan dapat berbeda..[1,4,8,9,10]

Gambar 3 menggambarkan *isodose pattern* antara 2 energi yang berbeda. Diperlihatkan bahwa untuk energi elektron yang rendah, kurva isodosis di setiap level isodosisnya mengalami ekspansi sehingga bentuknya tampak seperti "bulge-out". Berbeda halnya pada energi elektron yang tinggi, bulge-out terjadi hanya pada level isodosis yang rendah, sedangkan pada level isodosis yang lebih tinggi kurva isodosis justru tampak agak mengalami konstriksi pada bagian lateralnya. Di sini tampak, bahwa besar atau kecilnya jangkauan radiasi adalah relatif sifatnya tergantung dari energi yang digunakan.[1,4,6]

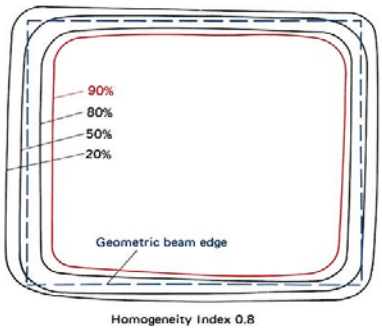


Gambar 3. *Perbandingan kurva isodosis untuk dua energi elektron yang berbeda.*

3. *Flatness dan Symmetry*

Apabila kita meletakkan selembar film dan melakukan pengukuran kurva isodosis secara tegak lurus terhadap central axis pada kedalaman tertentu, kita akan memperoleh sebuah potongan melintang dari kurva isodosis. Dari sini kita dapat menilai apa yang kita sebut dengan flatness dari berkas sinar elektron, yang dinyatakan dalam besaran uniformity index atau *homogenity index*. Menurut definisi dari ICRU 35 *uniformity index* adalah rasio antara luas area yang mendapat dosis di atas 90% (terhadap dosis di central axis) dengan area di dalam geometric beam edge. Uniformity index sebaiknya memiliki nilai lebih dari 0.7. Selain itu, dalam titik sembarang di dalam potongan lintang tersebut tidak boleh ada dosis yang lebih dari 103% dari dosis pada central axis.[1,4,5,11]

Gambar 4 menunjukkan kurva isodosis yang diperoleh dari film yang diberikan sinar elektron secara tegak lurus pada kedalaman Dmax. Garis titik-titik merupakan tepi lapangan pada permukaan. Pada contoh ini, nilai *uniformity indexnya* adalah 0.8.



Gambar 4. Kurva isodosis dalam potongan tegak lurus terhadap central axis, diambil pada kedalaman dmax

Beberapa kepustakaan memberikan rekomendasi pengukuran uniformity index pada kedalaman setengah dari *therapeutic range* (1/2 dari $D_{85\%}$) dan uniformity index didefinisikan sebagai rasio antara area yang mendapat dosis di atas 90% dengan area yang mendapat dosis di atas 50%. Nilai batas yang dipakai adalah sama yakni index lebih dari 0.7 dan dalam titik sembarang di dalam potongan lintang tidak boleh ada dosis yang lebih dari 103% dibandingkan dengan dosis pada central axis.[4,5,7]

AAPM merekomendasikan kedalaman yang dipakai adalah pada $D_{95\%}$ di bawah kedalaman Dmax. Area yang berada 2 cm di sebelah dalam dari geometrical beam edge seluas 10x10 cm (atau diperbolehkan lebih) tidak boleh melebihi ± 5% (atau optimalnya ± 3%) dari dosis pada central axis.

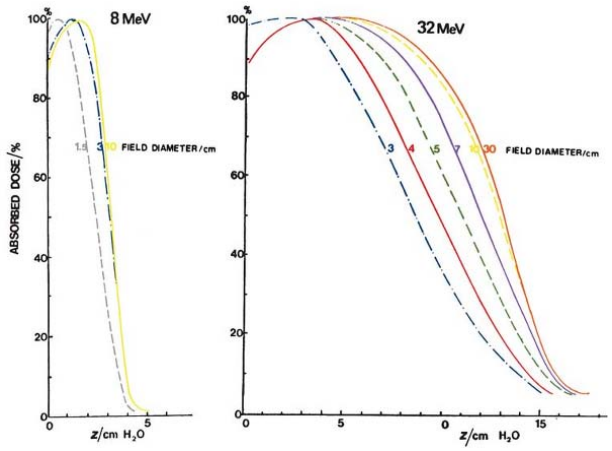
Selain beam flatness, dinilai juga beam symmetry. Parameter ini membandingkan profil isodosis dari sebelah sisi dari central axis terhadap sisi lain yang berlawanan. AAPM merekomendasikan profil ini tidak berbeda lebih dari 2% pada setiap titik yang terletak berhadap-hadapan secara simetris dari central axis.[4,12]

4. Pengaruh Luas Lapangan

Output dan distribusi *depth-dose* pada central axis dipengaruhi oleh luas lapangan penyinaran. Setiap berkas sinar yang sudah mengalami penghamburan pada *scattering foil* akan melewati celah collimator yang bersamaan dengan itu elektron juga mengalami tumbukan dengan material collimator sehingga terjadi hamburan. Distribusi *depth-dose* akan semakin meningkat dengan bertambah luasnya lapangan penyinaran; hal ini karena scattering yang ditimbulkan oleh collimator juga bertambah. Selain itu dengan semakin luasnya lapangan penyinaran, luas medium yang dilintasi oleh elektron juga semakin luas; seiring dengan melintasnya elektron melewati medium, scattering juga terjadi pada medium pada berbagai arah. Dua peristiwa ini (scattering dari collimator dan medium) akan menambah kedalaman dari distribusi dosis.[1,4,7,10,12,13]

Efek luas lapangan terhadap output dan depth dose curve pada central axis yang disebabkan oleh faktor medium (fantom) hanya signifikan selama jarak antara titik pengukuran dan tepi lapangan lebih pendek dibandingkan dengan radius jangkauan lateral scattering.

Gambar 5 menunjukkan perubahan *central axis depth-dose distribution* dengan perubahan luas lapangan. *Percentage depth-dose* meningkat sesuai dengan peningkatan luas lapangan, tetapi ketika radius lateral *scatter equilibrium* telah tercapai.[1,4,7,12]



Gambar 5. Variasi distribusi *depth dose* terhadap *field size.*

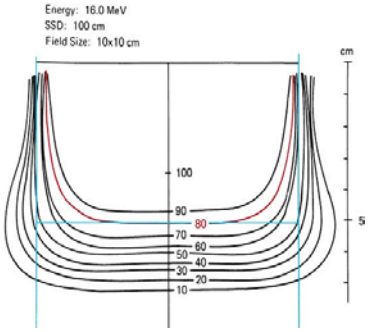
Seberapa besar nilai radius dari lateral scatter untuk tiap-tiap energi elektron, akan menentukan apakah ukuran suatu lapangan merupakan lapangan yang sempit atau luas lapangan yang lebar untuk energi tersebut.

Pemilihan Energi dan Ukuran Lapangan

Pada dasarnya, pemilihan energi ditentukan oleh kedalaman target tumor, dosis minimal yang harus diberikan, dan dosis yang masih dapat ditoleransi secara klinis oleh organ sehat yang mungkin dilintasi oleh berkas sinar. [1,4,7,11]

Pada umumnya, apabila tidak ada ancaman terjadinya overdosis pada organ-organ penting, energi dapat diatur sehingga target volume tercakup di dalam 90% level isodosis. Akan tetapi, pada beberapa keadaan seperti pada radiasi untuk breast, energi sering ditentukan sehingga depth dose pada perbatasan dinding dada dan permukaan paru mendapat 80% level isodosis.[4,11,14]

Pemilihan luas lapangan elektron harus sangat memperhatikan bagaimana coverage isodosis terhadap target volume sudah mencukupi atau belum. Hal ini dikarenakan seperti yang dilihat pada Gambar 6 bahwa pengukuran pada kurva isodosis elektron menunjukkan adanya konstriksi lateral pada dosis 80% ke atas, terutama pada energi di atas 7 MeV. Konstriksi ini juga tergantung dari luas lapangan dan semakin memburuk dengan semakin sempitnya lapangan penyinaran. Karena alasan ini, maka *field* yang lebih lebar pada permukaan kulit biasanya diperlukan untuk dapat mencover target secara adekuat.[1,,4,7,11,14]



Gambar 6. Elektron 16MeV lapangan 10x10 cm: Lateral constriction pada kedalaman dosis 80%

Penggunaan Bolus

Bolus dapat digunakan untuk mengurangi iregularitas permukaan, mengurangi penetrasi elektron pada sebagian lapangan, dan juga digunakan untuk menaikkan dosis pada permukaan kulit. Material pada bolus sebaiknya ekuivalen dengan jaringan dalam hal stopping power dan scattering power. Material yang akan digunakan sebagai bolus sebaiknya diperiksa dengan membandingkan depth dose distribution pada bolus dibandingkan dengan air, sehingga apabila diperlukan faktor koreksi dapat diketahui dan dicatat dan dapat digunakan dalam treatment planning ketika akan mengaplikasikan bolus.[4,15,16]

Bolus yang semakin baik akan semakin tissue equivalent dan fleksibel sehingga dapat menyesuaikan permukaan tubuh. Adanya celah udara di antara bolus dan kulit akan mengakibatkan adanya scattering dan dapat menurunkan kedalaman dosis.[1,4,15]

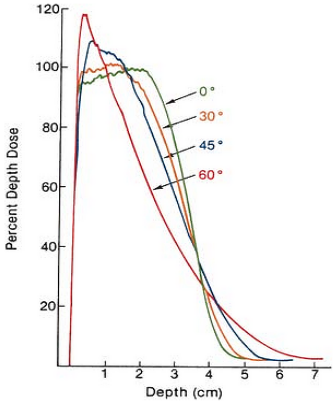
Permasalahan pada Situasi Klinis

Pada situasi klinis, kita jarang menjumpai jaringan dengan permukaan yang rata, kerap kali permukaan organ berbentuk lengkung, tidak jarang juga disertai dengan komposisi yang inhomogen seperti tulang, jaringan paru atau udara, dan jaringan lunak, sehingga dosimetri sedikit menjadi lebih rumit.

1. Corrections of Beam Obliquity

Pada electron beam therapy, sering muncul permasalahan ketika permukaan kulit yang ingin dilokalisasi berbentuk sebuah lengkungan, yang tidak paralel atau sejajar dengan permukaan conus aplikator. Pada keadaan seperti ini, kita dapat membayangkan pada permukaan yang melengkung, maka akan ada penambahan jarak antara titik fokus (*virtual source point*) dengan suatu titik pada kedalaman d pada centras axis, dibandingkan dengan jarak antara titik fokus (*virtual soruce ponit*) dengan suatu titik pada kedalaman d pada permukaan lengkung yang paling jauh jaraknya dari central axis. Dengan demikian, terjadi perubahan intensitas berkas sinar yang menuju ke jaringan di dalam permukaan lengkung yang besarnya dapat dihitung sesuai dengan hukum kuadrat terbalik. Penerapan hukum kuadrat terbalik ini saja belum memperhitungkan adanya efek perubahan dari side scatter yang terjadi karena arah penyinaran yang miring. [1,4,7]

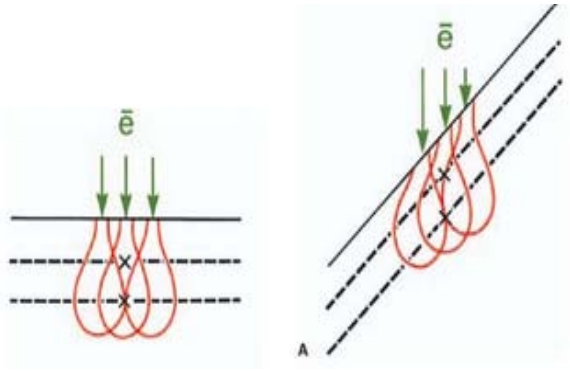
Extrand dan Dixon menyimpulkan bahwa sinar yang datang dengan arah miring menyebabkan *side scatter* pada kedalaman dmax akan bertambah, sehingga pada permukaan lengkung tersebut, pada kedalaman dmax *bulge out* akan tampak lebih nyata. Selain itu, dmax sendiri akan menjadi lebih dangkal, dan kedalaman penetrasi pada permukaan lengkung tersebut akan menjadi lebih dangkal. [1,,4] Hal ini dapat dilihat pada Gambar 7



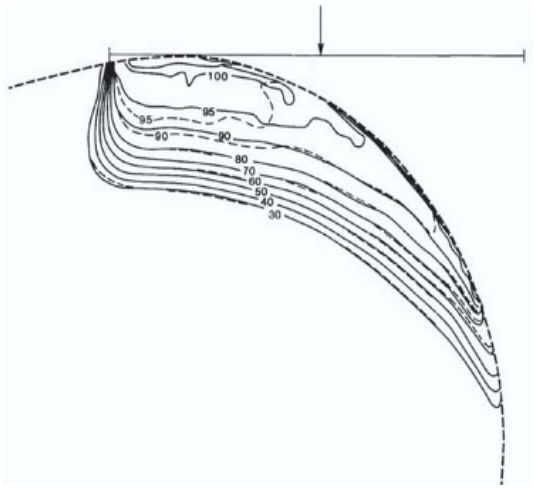
Gambar 7. Perubahan *depth dose* dengan adanya kemiringan permukaan pada elektron energi 9MeV.

Penambahan side scatter pada kedalaman dmax ini dapat dijelaskan dengan menganggap bahwa setiap berkas sinar diuraikan masing – masing menjadi sebuah pencil beam. Pada gambar 8. tampak bahwa di sebelah profundal dari permukaan lengkung maka berkas yang jatuh lebih lateral dari central axis, kurva isodosisnya akan mendapat scattering dari berkas yang jatuh di sebelah medialnya. Akan tetapi scattering ini akan mengenai hanya terutama pada bagian yang lebih dangkal dari kurva isodosis sinar yang distal. Sedangkan bagian di profundalnya tidak mendapat

tambahan dari scattering. Akibatnya side scatter akan bertambah.[1,4,8]



Gambar 8. Ilustrasi skematik: Arah pensil beam berubah secara relatif dengan adanya kemiringan. Untuk sinar yang paralel, efek ini akan meningkatkan dosis pada kedalaman yang lebih dangkal dan menurunkan dosis pada kedalaman yang lebih dalam.



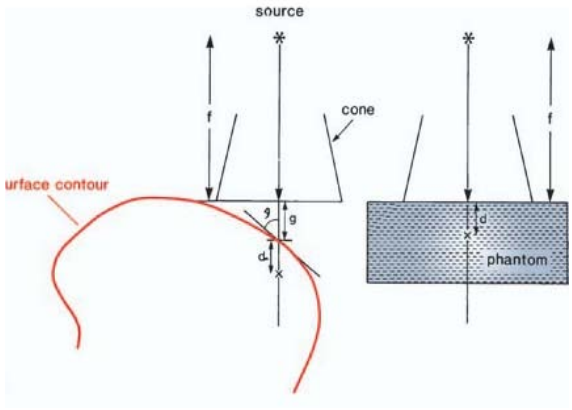
Gambar 9. Kurva isodosis elektron pada bidang lengkung. Energi elektron 12-MeV; *field size* 18 × 12 cm.

Perubahan dmax karena *side scatter* ini tergantung dari berapa besarnya kelengkungan, dan juga pada energi yang dipakai. Besaran perubahan ini dinyatakan dalam suatu variabel yang dinamakan *obliquity factor*. Nilai dari *obliquity factor* ini dapat dilihat pada tabel dan juga terdapat sebagai data di dalam algoritma yang dimiliki TPS.[1,4,8,17]

Pengaruh dari *Inverse Square Law* dan Obliquity Factor ini kemudian disatukan dalam sebuah perhitungan:

$$D(f,g,d) = Do(f,d)\left(\frac{f+d}{f+g+d}\right)^2 \times OF$$

D(f,d,g) adalah dosis pada suatu titik dengan kedalaman yang kita cari yaitu d. Do(f,d) adalah dosis pada titik dengan kedalaman d, pada permukaan rata dan tanpa ada gap tambahan. f, g, d adalah masing-masing jarak dari titik fokus (virtual source point) sampai ke ujung aplikator f, jarak gap udara g, dan kedalaman pada medium d. Sedangkan OF sebagai *Obliquity Factor.* [1,4,8]

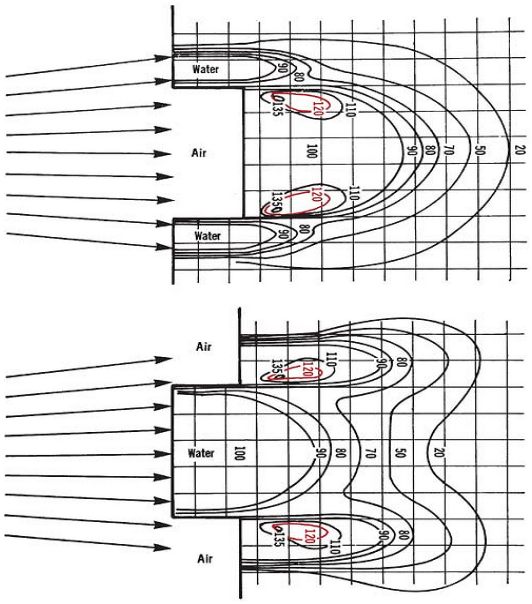


Gambar 10. Diagram penyinaran elektron pada bidang lengkung. Menunjukkan jarak f, *air gap g,* dan kedalaman *d.*

2. Pengaruh Iregularitas Permukaan.

Seperti yang telah disinggung sebelumnya, bahwa dengan karakteristik distribusi dosis elektron yang relatif cukup superficial dengan drop-off dose yang tajam, maka adanya perubahan struktur di permukaan lapangan akan menjadi berpengaruh terhadap distribusi dosis elektron. Permukaan kulit yang ireguler misalnya berbenjol – benjol meningkatkan kemungkinan terjadinya hotspot dan coldspot di beberapa tempat. Gambar 11 menunjukkan keadaan yang ekstrem; ireguleritas permukaan lapangan menimbulkan *hotspot* dan *coldspot* di bebeberapa lokasi.[1,4,7]

Untuk mengatasi masalah ini, kita bisa memberikan bolus pada permukaan ireguler dengan modifikasi. Misalnya membentuk bolus mengikuti benjolan yang ada, atau bisa juga dengan memberikan bentuk tertentu pada bolus yang akan diaplikasikan.[1,4]



Gambar 11. Efek iregularitas permukaan yang ekstrim terhadap perubahan distribusi dosis electron beam.

3. Penyinaran pada jaringan yang berada di atas rongga udara.

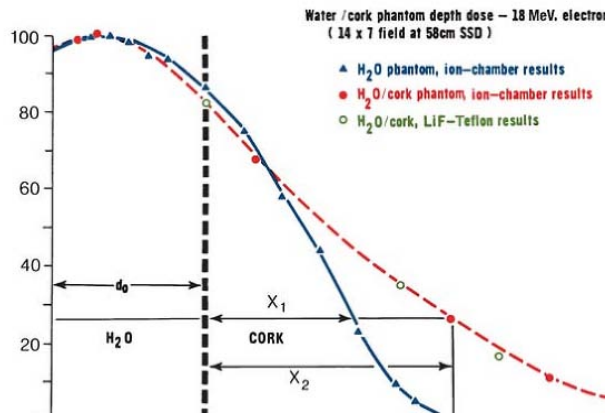
Dosis distribusi dari elektron sangat dipengaruhi oleh inhomogenitas jaringan seperti tulang, paru, dan susunan rongga udara lainnya. Apabila dalam area yang menjadi lapangan penyinaran terdapat jaringan dengan homogenitas yang nyata berbeda dengan jaringan lunak, maka akan terjadi peningkatan atau pengurangan dari efek scattering. Hal ini dapat mengakibatkan perubahan distribusi dosis pada jaringan yang menjadi target maupun jaringan yang ingin kita lindungi.

Pada keadaan adanya struktur inhomogen yang cukup luas volumenya, kita dapat melakukan perhitungan untuk mencari dosis yang berada atau ada di bawah jaringan yang inhomogen tersebut. Besaran ini dinyatakan dalam variabel d_{eff} yang menunjukkan bahwa: pada kedalaman d tersebut jika terdapat suatu medium inhomogen setebal z, maka dosis yang didapat akan sama dengan dosis pada air dengan kedalaman $d_{eff.}$. d_{eff} ini dihitung menurut CET (Coefficient Equivalent Thickness) tiap jaringan dan berusaha mencari nilai persamaan; apabila terdapat jaringan inhomogen setebal z, maka akan terjadi atenuasi dengan nilai tertentu; nilai atenuasi tersebut akan sama nilainya dengan atenuasi oleh air setebal z x CET. Nilai CET setiap medium merupakan perbandingan kepadatan elektron antara satu jenis jaringan dibandingkan dengan air atau jaringan lunak.

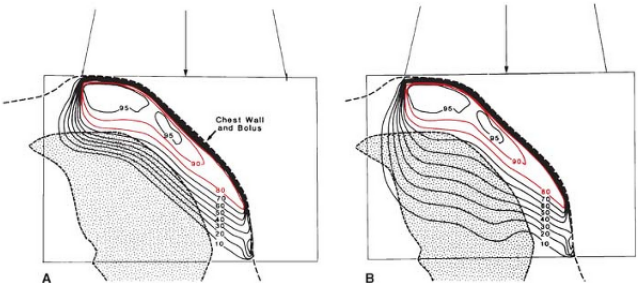
$$deff = (d - z) + z \times CET$$

Selanjutnya koreksi untuk dosis dapat kita hitung menurut prinsip inverse square law.

Untuk jaringan yang berada di atas suatu rongga udara seperti pada paru misalnya, maka keadaan yang sama akan berlaku juga. Gambar 12 menunjukkan mengenai percobaan yang dilakukan pada air dan gabus (dalam hal ini dipakai cork). Air akan diumpamakan menyerupai jaringan lunak dan cork diumpamakan menyerupai udara atau jaringan paru. Di sini dalam sekilas kita bisa melihat bahwa dengan diletakkan udara di bawah permukaan air, penetrasi dari kurva isodosis menjadi lebih dalam. Dan apabila kita amati dengan seksama, sedikit sebelum perbatasan antara air dengan gabus, kurva dengan garis putus-putus tampak lebih rendah dibandingkan dengan kurva yang lurus, hal ini terjadi karena scatter yang terjadi pada udara berkurang, sehingga scatter yang diterima oleh air menjadi berkurang, akibatnya dosis pada perbatasan kedua medium inhomogen tersebut menjadi sedikit menurun. Untuk mengatasi agar jaringan paru tidak mendapat dosis yang terlalu banyak, kita dapat mengaplikasikan bolus. Letak dan ketebalan bolus kita sesuaikan dengan daerah dari paru yang kedalaman dosisnya ingin kita turunkan.



Gambar 12. Depth dose distribution pada fantom air dan cork (gabus). Dari kurva ini kita juga dapat menghitung CET, yang besarnya sama dengan X_1/ X_2



Gambar 13. Iradiasi dinding dada dengan elektron. Gambar A, menunjukkan kura isodosis tanpa koreksi inhomogenitas untuk jaringan paru, dan gambar B menunjukkan kurva isodosis dengan koreksi sesuai CET untuk paru (di sini digunakan 0.25 g/cm^3.

4. Penyinaran Pada Jaringan yang Berbatasan dengan Tulang

Secara umum, prinsip perbedaan densitas elektron juga berlaku pada keadaan ini. Metode CET seperti di atas dapat digunakan untuk menghitung berapa dosis yang didapat di dalam tulang yang berada di dekat volume target. Densitas elektron untuk tulang-tulang yang keras (os compatctum) relatif terhadap air adalah kurang lebih 1.65 g/cm^3, sedangkan untuk tulang spongiosa (os spongiosum) seperti sternum, memiliki densitas 1.1 g/cm^3. Karena densitasnya yang tidak berbeda banyak dibandingkan dengan air atau jaringan lunak, maka kerap kali perbedaan densitas yang minimal ini dianggap tidak signifikan, sehingga disamakan dengan jaringan lunak pada umumnya.[1,4,18]

Shiu et al[18]. juga melakukan penelitian secara kuantitatif dengan meniru keadaan ini dengan menggunakan fantom air dan permukaan tulang keras dan didapatkan bahwa electron back scatter meningkat secara tajam pada permukaan air yang berada di perbatasan kedua medium. Jangkauan dari backscatter ini kurang lebih 3.5 mm pada energi 2 MeV dan 6 mm pada energi 13.1 MeV.

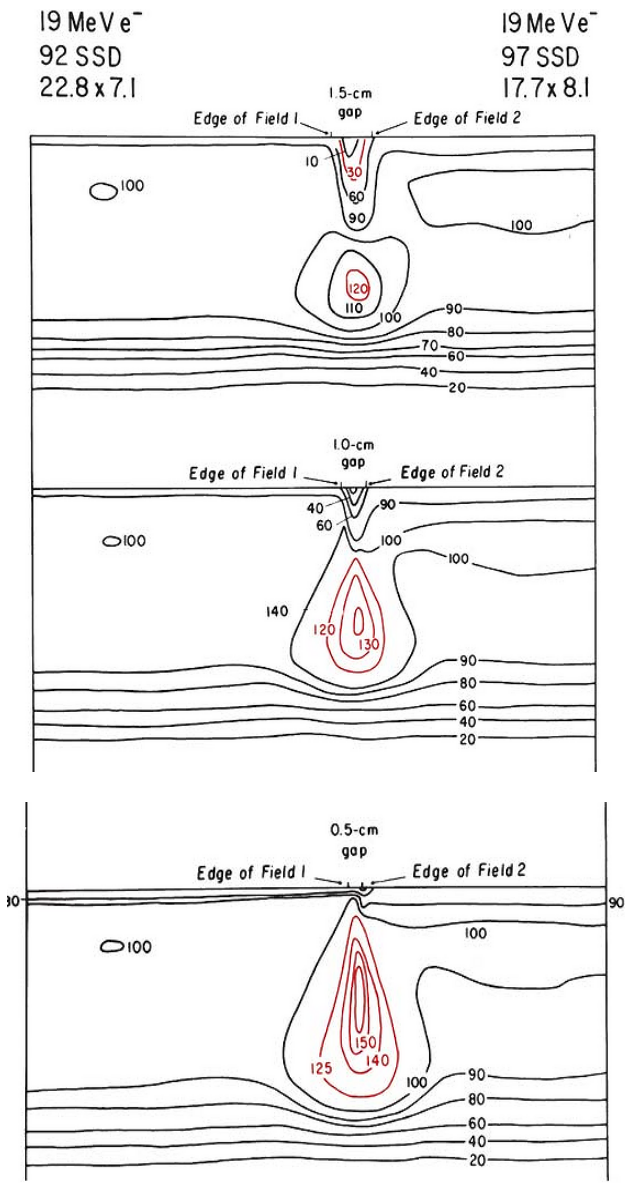
5. Dua Lapangan Elektron yang Berdekatan

Pada saat kita akan meletakkan dua lapangan elektron secara berdekatan, terdapat resiko untuk terjadinya hotspot dan coldspot di berbagai kedalaman. Apabila kita meletakkan kedua lapangan tersebut dalam jarak semakin dekat, resiko terjadinya hotspot pada daerah perbatasan tumor semakin tinggi, sebaliknya apabila jarak yang kita berikan terlalu lebar, maka akan ada bagian tumor yang mengalami underdose. Contoh dari keadaan ini dapat dilihat pada Gambar 14. Kita mengusahakan agar bisa mendapatkan distribusi dosis se-uniform mungkin pada target volume. Karena lokasi tumor yang diterapi menggunakan elektron umumnya terletak di superfisial, maka umumnya batas lapangan lebih baik diletakkan hampir berhimpitan. Karena penetrasi elektron yang relatif berdistribusi di permukaan juga, maka hotspot lebih cenderung dapat diterima apabila magnitude,luas, dan lokasinya relatif tidak membahayakan.[1,4,19]

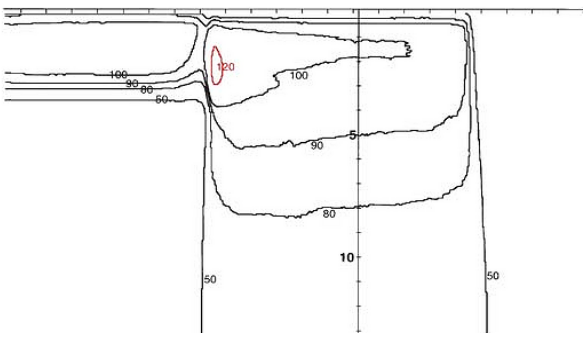
6. Lapangan Elektron dan Foton yang Berdekatan

Ketika lapangan elektron diletakkan berbatasan dengan permukaan lapangan foton, maka hotspot akan terjadi pada lapangan foton dan sebaliknya coldspot pada lapangan elektron. Hal ini disebabkan karena outscattering elektron yang berasal dari lapangan elektron. Elektron berenergi sedang sering diugnakan karena sesuai dengan lokasi kelenjar getah bening yang kurang lebih berada 2.5 cm di dalam permukaan kulit. Untuk elektron 9-MeV 90% depth dose nya adalah kurang lebih 2.5 cm, sehingga medulla spinalis dapat dihindarkan dari penambahan dosis yang besar. Gambar 15 menunjukkan efek yang timbul ketika lapangan elektron 9-MeV diletakkan bersebelahan dengan foton 6-MV pada kasus penyinaran tumor di daerah leher. Foton digunakan untuk menyinar bagian anterior leher, dan elektron untuk bagian posteriornya.[1,4,20]

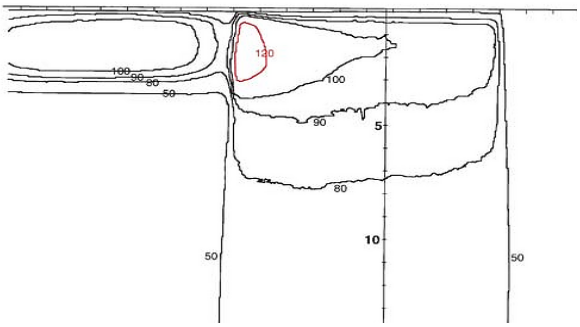
Gambar 16 juga menunjukkan bahwa luasnya hotspot dan coldspot tidak lepas dari SSD dari berkas sinar elektron. Pada gambar A, menunjukkan lapangan elektron dengan SSD 100 cm dengan jarak antara aplikator dan kulit sejauh 5 cm, dan gambar B menunjukkan lapangan elektron dengan SSD 120 cm. Peningkatan air gap, menyebabkan profil kurva isodosis elektron menjadi kurang rata karena bertambahnya hamburan elektron oleh udara. Akibatnya hotspot dan coldspot terjadi pada area yang lebih luas.[20,21]



Gambar 14. Distribusi dosis untuk lapangan elektron yang berdekatan dengan jarak antar lapangan yang bervariasi; dengan jarak yang terlalu jauh, yang akan terjadi adalah coldspot pada d yang dangkal dari permukaan dengan hotspot pada d yang lebih dalam. Dengan jarak yang terlalu dekat, hotspot terjadi lebih dangkal, dengan luas area yang sedikit bertambah.



Gambar 15. Kurva isodosis dari lapangan elektron dan foton, yang diletakkan bersebelahan. Energi elektron yang dipakai 9 MeV, dengan luas lapangan 10x10 dengan SSD=100cm, energi foton yang dipakai adalah 6 MV.



Gambar 16. Kurva isodosis dari lapangan elektron dan foton, yang diletakkan bersebelahan. Energi elektron yang dipakai 9 MeV, dengan luas lapangan 10x10 dengan SSD=120cm, energi foton yang dipakai adalah 6 MV.

Kesimpulan

Elektron berinteraksi dengan jaringan terutama dengan cara melakukan ionisasi langsung. Ionisasi ini terjadi melalui proses tumbukan inelastis. Pada tumbukan tersebut energi kinetik yang dibawa oleh elektron kemudian digunakan untuk mengionisasi atom dari medium yang dilewati. Hal ini merupakan perubahan energi kinetik menjadi energi kimia dalam bentuk yang paling kecil.

Karena elektron memberikan energinya pada jaringan melalui proses ionisasi secara langsung maka kedalaman jaringan yang dapat dijangkau tergantung dari sedalam apa partikel ini dapat menembusnya. Dalam usahanya menembus suatu medium, elektron dipengaruhi oleh energi kinetik yang dimilikinya, luas permukaan medium yang akan ditembus, densitas elektron dari medium yang akan ditembus. Proses ini tidak lepas dari peristiwa hamburan yang terjadi sepanjang elektron melintasi medium.

Proses ini menimbulkan berbagai keunikan dalam karakteristik elektron yang sebaiknya diketahui oleh klinisi. Prinsip utama tetap berlaku bahwa kedalaman target tumor, dosis minimal yang harus diberikan, dan dosis yang masih bisa ditoleransi harus menjadi pertimbangan dalam pemilihan energi dan lapangan penyinaran. Rekomendasi dari beberapa kepustakaan menganjurkan agar target volume dicakup dalam 90% level isodosis, walaupun beberapa senter memakai level yang lebih tinggi yakni 95% level isodosis.

Dalam rangka mendapatkan coverage yang demikian, terkadang diperlukan alat bantu pada keadaan-keadaan permukaan yang ireguler atau apabila memerlukan distribusi dosis yang lebih ke superfisial.

Beberapa keadaan khusus juga membutuhkan perhatian yang lebih besar. Kelengkungan permukaan kulit, permukaan yang ireguler atau berbenjol-benjol, dan inhomogenitas jaringan merupakan hal-hal yang dapat mengubah distribusi dosis, sehingga perlu diwaspadai.

Selain itu, masalah yang berkaitan dengan penggunaan elektron berbatasan dengan lapangan elektron lainnya atau dengan lapangan foton juga memerlukan perhatian karena kemungkinan over atau underdose pada tepi lapangan, pada keadaan ini diperlukan asessment yang tepat untuk memutuskan jarak antar lapangan yang masih reasonable untuk diaplikasikan.

Daftar Pustaka

1. Strydom W, Parker W, Olivares M. Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. In: E. B. Podgorsak GHH, editor. Electron Beams: Physical and Clinical Aspects. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2007.
2. Williams J, Thwaites DI. Radiotherapy Physics. In: Redpath A, Williams JR, Thwaites DI, editor. Treatment planning for external beam therapy. 1 ed. New York: Oxford University Press; 1994.
3. Ginzton E, Nunan CS. History of microwave electron linear accelerators for radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1985;11:205-216.
4. Khan FM. Electron Beam Therapy. In: Khan FM, editor. The Physics of Radiation Therapy. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & WIlkins; 2003. pp. 297-354.
5. Beyzadeouglu M, Ebruli C, Ozyigit G. Basic Radiation Oncology. In: Beyzadeoglu M, editor. Radiation Physics. Berlin Heidelberg: Springer; 2010. pp. 1-70.
6. Sprawls P. Physical Principles of Medical. In: Sprawls P, editor. Interaction of Radiation with Matter. 2nd ed. Atlanta: Medical Physics Publishing; 2005.
7. Gerbi BJ. Technical Basis of Radiation Therapy. In: Levitt SH, editor. Clinical Applications of High-Energy Electron. Verlag Berlin Heidelberg: Spinger; 2008.
8. Richmond N, Kermode RH. A practical method of measuring electron isodose curves using a linear detector array for valiadation of treatment planning system data. *Med Dosim* 2002;27:25-27.
9. Followill D, Davis DS, Ibbot GS. Comparison of electron beam characteristics from multiple accellerators. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2004;59:905-910.
10. Beardmore A, Rosen II, Cheek DA, Fields RS, Hogstrom KR. Evaluation of MVCT images with skin collimation for electron beam treatment planning. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2008;9.

11. Das I, Cheng CW, Healey GA. Optimum field size and choice of isodose lines in electron beam treatment. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1995;31:157-163.
12. Khan FM, Doppke KP, Hogstrom KR, Kutcher GJ, Nath R, Prasad SC, Purdy JA, Rozenfield M, Werner BL. AAPM report of task group no. 25 radiation therapy commitee: clinical electron-beam dosimetry. *Medical Physics* 1991;18.
13. Biggs P, Boyer AL, Doppke KP. Electron dosimetry of irregular fields on the Clinac 18. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1979;5:433-440.
14. Kukolowicz P, Gill-Ulkowska M, Bulski B. The effective dose (Deff) for electron beams. *Radiotherapy & oncology* 2004;74:211-215.
15. Kirsten N, Odnald OH, Kvinnsland Y, Nygaard B, Heggdal J, Muren LP Measurements and treatment planning calculations of electron dose distributions below bolus edges. *Radiotherapy & oncology* 2004;74:217-220.
16. Galbraith D, Rawlinson JA. Partial bolussing to improve the depth doses in the surface region of low energy electron beams. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1984;10:313-317.
17. Able C, Mills MD, McNesee MD, Hogstrom KR. Evaluation of a total scalp electron irradiation technique. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1991;21:1063-1072.
18. Shiu A, Hogstrom KR. Dose in bone and tissue near bone-tissue interface from electron beam. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1991;21:695-702.
19. Zavgordni S, Becham WA, Ross DE. A method for producing uniform dose distributions in the junction regions of large hinge angle electron fields. *Int. J.* Radiation *Oncology Biol. Phys.* 1996;35:765-770.
20. Johnson J, Khan FM. Dosimetric effects of abutting extended source to surface distance electron fields with photon fields in the tratment of head and neck cancers. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1994;28:741-747.
21. Tuathan POS, Mark J. Foley, Rajasekar D, Downes PA, van der Putten W, Moore M, Shearer A. Electron beam therapy at extended source-to-surface distance: a Monte Carlo investigation. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2008;9.

RADIOTERAPI & ONKOLOGI
Indonesia
Journal Of The Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

PRINSIP DASAR TERAPI KOMBINASI RADIASI DAN KEMOTERAPI

Riana Rikanti Hakim, Irwan Ramli
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel
Riwayat Artikel:
Diterima Mei 2012
Disetujui Juli 2012

Alamat Korespondensi:
Dr. Riana Rikanti Hakim
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo,
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia, Jakarta
E mail: riana_okeh@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Radioterapi dan kemoterapi telah lama menjadi modalitas tatalaksana tumor. Kedua modalitas ini memiliki keunggulan dan kelemahan masing-masing, sehingga dapat saling melengkapi. Kombinasi kedua modalitas ini merupakan salah satu hasil kemajuan ilmu pengetahuan dan telah memberi dampak yang besar kepada hasil terapi kanker. Makalah ini membahas strategi klasik dan terbaru kombinasi radiasi dan kemoterapi, mekanisme interaksi dan radiobiologi yang mendasarinya, serta interaksi spesifik antara beberapa agen kemoterapi yang kerap digunakan sebagai kombinasi radiasi. Hal ini penting diketahui oleh seorang klinisi untuk dapat mencapai hasil terapi yang optimal.
Kata kunci: radioterapi, kemoterapi, kemoradiasi

Radiotherapy and chemotherapy have been main modalities for cancer treatment for decades. Both have their own benefit and weakness. Therefor, can be complementary. The combination of these two modalities is an achievement in the science of cancer treatment, and this combination has made a significant impact in the treatment outcome. This paper reviews the exploited classic and novel strategies used in chemoradiation, as well as the underlying interaction and radiobiology, and specific interactions between several agents commonly used as a component of chemoradiation. This is crucial knowledge for a clinician to decide the patient's therapy in attempt to gain an optimal result.
***Key words**: radiotherapy, chemotherapy, chemoradiation.*

Hak cipta ©2012 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Tantangan dalam menangani mortalitas dan morbiditas akibat kanker telah menjadi pemicu bagi para peneliti dan klinisi di seluruh dunia untuk terus mencari terapi terbaik bagi para penderita kanker. Salah satunya adalah melalui upaya kombinasi modalitas terapi kanker.

Kemoradiasi pertama kali diaplikasikan pada tahun 1905 pada kasus leukemia menggunakan kombinasi benzene dan radioterapi, berdasarkan pertimbangan kedua agen tersebut bersifat mielotoksik. Perkembangan selanjutnya pada tahun 1950, ketika mulai digunakan kombinasi radiasi dengan 5-fluoruourasil (5-FU).[1] Ilmu kombinasi dua modalitas ini terus berkembang dengan diterapkannya berbagai pendekatan baru dan ditemukannya agen kimia atau biologis yang dapat meningkatkan efektifitas terapi**.**

Strategi Kombinasi Radiasi dan Kemoterapi

Therapeutic Index

Radiasi dan kemoterapi memiliki efek toksik terhadap jaringan normal. Radiasi menyebabkan kerusakan pada daerah lokal penyinaran, sedangkan kemoterapi, karena bersifat sistemik, dapat menyebabkan kerusakan yang sistemik pula. Kerusakan ini dapat bertambah besar ketika radiasi dan kemoterapi bekerja pada daerah yang sama. Secara umum, kerusakan yang diakibatkan akan semakin besar seiring dengan penambahan dosis. Hubungan dosis-efek ini tergambarkan menjadi sebuah kurva berbentuk sigmoid yang memungkinkan estimasi rasio terapetik. Suatu terapi dikatakan efektif bila rasio terapetiknya positif (>1), artinya suatu modalitas lebih berpengaruh terhadap tumor dibandingkan terhadap jaringan normal. Implementasi rasio terapetik dalam dunia klinis harus mempertimbangkan berbagai faktor, seperti tujuan dari pengobatan (kuratif/paliatif), adanya organ kritis, dan derajat kerusakan organ yang dapat diterima.[1]

Strategi Optimalisasi Rasio Terapetik

Tujuan mengkombinasi agen kemoterapi dengan radioterapi adalah untuk meningkatkan

kesintasan melalui kontrol lokoregional, mengurangi atau menghilangkan metastasis, dan tetap menyelamatkan integritas serta fungsi jaringan/organ normal. Untuk tujuan ini ada beberapa strategi yang diklasifikasikan oleh Steel dan Peckham [2,3,4,5] menjadi 4 grup:

1. ***Spatial cooperation.*** Dasar pertimbangan strategi adalah radiasi dan kemoterapi bekerja pada target yang berbeda Radiasi bekerja lokal pada tumor, sedangkan kemoterapi lebih efektif untuk eradikasi mikrometastasis. *Spatial cooperation* merupakan dasar dari pemberian kemoradiasi adjuvan. Konsep ini juga digunakan dalam tatalaksana keganasan hemotologi yang telah menyebar ke *sanctuary sites* seperti otak. Jika tujuan *spatial cooperation* tercapai, hasilnya berupa reduksi metastasis jauh setelah terapi kombinasi.[3]

2. ***Independent/shared toxicity.*** Efek toksik pada jaringan normal menjadi batasan pemberian kombinasi radiasi dan kemoterapi. Tujuan strategi ini adalah mengkombinasikan radiasi dengan kemoterapi yang efek toksiknya tidak tumpang tindih (*overlapping*) pada suatu organ, sehingga dosis radiasi dan kemoterapi dapat diberikan semaksimal mungkin.[4]. Hal ini dapat dicapai dengan memberikan jeda antar terapi (*temporal separation*) tetapi pasien mungkin harus menghadapi rentang efek toksik yang lebih luas/berat.[5] Jika strategi ini dipakai sebagai dasar interaksi kombinasi radiasi dan kemoterapi, cara kombinasi paling optimal adalah secara sekuensial, untuk menghindari meningkatnya efek samping jika diberikan secara *concomitant.*

3. ***Enhance tumor radioresponse***. Interaksi antara kemoterapi dan radiasi pada tingkat molekuler, seluler, dan patofisiologi diperkirakan merupakan penyebab peningkatan respon tumor terhadap radiasi. Interaksi ini menghasilkan efek sinergis yang lebih dari sekedar efek penambahan (aditif). Penguatan (*enhancement*) ini harus selektif terhadap sel-sel tumor dibandingkan terhadap sel normal sehingga tercapai rasio terapetik yang lebih baik. Cara klasik untuk mengevaluasi efek kombinasi adalah melalui DMF (*dose-modifying factor)*, yang merupakan perbandingan dosis isoefek menggunakan *radiosensitizer* dan tidak menggunakan *radiosensitizer.* [4,5]

4. ***Normal tissue protection***. Jika jaringan normal dapat diproteksi, maka dapat diberikan dosis yang lebih besar kepada jaringan tumor dan sekaligus meminimalisir efek samping. Hal ini dapat dilakukan melalui teknik mutakhir dalam radioterapi atau dengan pemberian agen kimia atau biologis yang secara selektif memproteksi jaringan normal dari radiasi dan agen kemoterapi. Contoh yang paling banyak diteliti adalah penggunaan amifostine sebagai agen protektor.[5]

Mekanisme/radiobiologi interaksi kemoterapi dengan radiasi

***Menambah kerusakan awal akibat radiasi* (*increasing initial radiatian damage*)**

Radiasi menyebabkan kerusakan pada DNA melalui berbagai mekanisme. Diantaranya adalah *single-strand break* (SSB), *double-strand break* (DSB), kerusakan basa, dan sebagainya. DSB dan aberasi kromosom yang muncul akibat DSB dipikirkan sebagai mekanisme utama dalam kematian sel. Agen apapun yang dapat menyebabkan DNA lebih rentan terhadap radiasi dapat meningkatkan kemampuan membunuh sel. Obat-obatan tertentu, contohnya pirimidin terhalogenasi, berinkorporasi dengan DNA dan menjadikan DNA tersebut lebih rentan terhadap radiasi. Iododeoxyuridine (IdUrd) dan bromodeoxyuridine (BrdUrd) memperlihatkan kemampuan untuk meningkatkan kerusakan DNA akibat radiasi (*radiation-induced DNA damage)* melalui produksi radikal urasil reaktif dan ion halida yang menginduksi terjadinya SSB pada DNA yang letaknya bersebelahan (*neighboring DNA*). Contoh agen kemoterapi golongan ini adalah cisplatin, bleomisin, doxorubisin, dan hidroxyurea.

Menghambat perbaikan sel

Kerusakan letal dan *potentially lethal damage (PLD)* yang diakibatkan oleh radiasi dapat diperbaiki. Reparasi PLD atau yang dikenal sebagai *potentially lethal damage repair* (PLDR) adalah proses yang terjadi ketika suatu sel yang berproliferasi cepat mengalami perbaikan yang suboptimal, atau kondisi pertumbuhan yang terganggu. Sedangkan *sublethal damage* (SLD) merupakan cedera sel yang masih dapat diperbaiki dalam keadaan normal. Pada keadaan ini, sel akan menjadi lebih sensitif terhadap radiasi yang berurutan.[4] *Sublethal damage repair* (SLDR) mengindikasikan peningkatan *cell survival* antara dua fraksi yang dipisahkan oleh jeda waktu tertentu, sedangkan PLDR mengindikasikan peningkatan cell survival akibat kondisi lingkungan pasca radiasi. PLDR terjadi jika setelah radiasi, sel memasuki fase *plateau*, dan kondisi *millieu* akan menentukan terjadinya kematian sel.[4,5] Proses terjadinya SLDR sangat singkat, berkisar antara 4-6 jam setelah radiasi.[5] Dalam waktu ini, diantara dua fraksi radiasi, dapat terjadi perbaikan DSB DNA. PLDR terjadi ketika kondisi lingkungan mencegah sel membelah diri selama beberapa jam, sehingga sel memiliki kesempatan untuk memperbaiki lesi yang seharus letal seandainya DNA berreplikasi. PLDR diangggap sebagai mekanisme yang bertanggung jawab atas radioresistensi beberapa tipe tumor seperti melanoma.

Beberapa obat menghambat proses reparasi dengan menginterferensi reaksi enzimatiknya. Fludarabine dan gemcitabine, sebuah analog nukleosid, berinkorporasi ke dalam DNA dan memblok DNA primase, dan DNA polimerase α dan ε, serta DNA ligase.

Redistribusi siklus sel

Kemoterapi dan radiasi keduanya lebih efektif terhadap sel proliferatif dibandingkan yang tidak. Telah diketahui bahwa sel pada fase G2 dan M tiga kali lebih sensitif dibandingkan pada fase S.[4] Strategi ini memanfaatkan sifat tersebut untuk memaksimalkan hasil terapi. Contohnya beberapa agen kemoterapi, seperti taxane, dapat memblok transisi sel saat mitosis, sehingga sel terakumulasi pada fase G2 dan M yang radiosensitif. Eliminasi sel yang berada pada fase-S yang radioresisten merupakan bagian dari strategi redistribusi. Fludarabine dan gemcitabine merupakan contoh baik agen kemoterapi yang berintegrasi dengan DNA sel pada fase S dan menginduksi terjadinya apoptosis, lalu menginduksi sel yang masih hidup untuk bergerak secara sinkron menuju fase G2 dan M dalam 1 atau 2 hari setelah pemberian obat. Ini dianggap sebagai waktu puncak terjadinya *enhancement* radioresponsivitas tumor.[4]

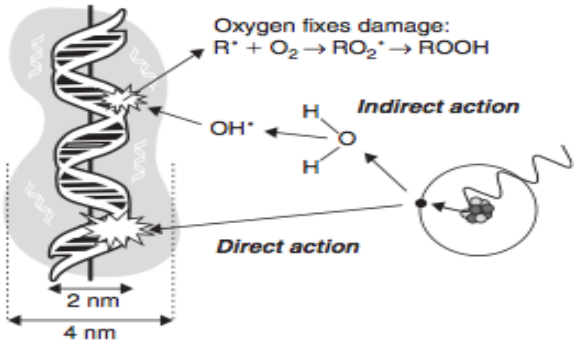
Mengatasi radioresitensi akibat hipoksia

Tumor padat biasanya memiliki karakteristik defek vaskularisasi, baik pada jumlah dan fungsinya, sehingga pendarahan menjadi inadekuat. Sel tumor menjadi hipoksik, bersifat asam, dan akhirnya nekrotik. Adanya hipoksia ini menyebabkan tumor menjadi lebih agresif (hipoksia kondusif untuk munculnya sel tumor yang lebih virulen dan menstimulasi metastasis) dan lebih resisten terhadap radiasi dan agen kemoterapi. Sel hipoksik 2.5-3 kali lebih resisten terhadap radiasi dibandingkan yang teroksigenasi dengan baik. Mengkombinasi agen kemoterapi dengan radiasi dapat menurunkan atau menghilangkan hipoksia dan dampak buruknya terhadap respon radiasi tumor. Sebagian besar agen kemoterapi membunuh sel yang berproliferasi, yang biasanya berada pada regio tumor yang teroksigenasi dengan baik karena berada dekat dengan pembuluh darah. Destruksi sel pada regio ini membuat oksigenasi regio hipoksik lebih baik, dan pengecilan ukuran tumor juga membuatnya lebih dekat dengan pembuluh darah.[4] Konsep klasik mengemukakan bahwa regio hipoksik adalah regio yang lokasinya jauh dari pembuluh darah. Namun, di luar perkiraan ternyata bagian hipoksik tumor dapat ditemukan pada daerah yang dekat dengan pembuluh darah. Hal ini mengindikasikan adanya susunan pembuluh darah yang disfungsional.[6] Feng-Li [7] melakukan percobaan *in vivo* yang menunjukkan bahwa mikrometastasis dengan ukuran <1mm mengalami hipoksia berat, sedangkan tumor ukuran 1-4mm memiliki perfusi yang baik dan teroksigenasi dengan baik pula. Faktor lain yang juga mempengaruhi adalah daur hidup sel tumor. Jadi, pola hipoksia pada tumor merupakan sesuatu yang kompleks.[6,7]

Pendekatan lain untuk mengatasi dampak buruk hipoksia sel adalah dengan penggunaan agen bioreduktif, seperti tirapazamine, yang mengalami aktivasi pada lingkungan hipoksik dan membuatnya sitotoksik. Tirapazamine telah terbukti dapat menargetkan sel hipoksik secara spesifik.[8] Namun, penelitian Rischin et. al. menyatakan bahwa penambahan tirapazamine pada kemoradiasi tidak menunjukkan manfaat pada pasien dengan kanker kepala-leher yang tidak diseleksi sebelumnya berdasarkan adanya hipoksia atau tidak.[9]

Misonidazole adalah contoh agen lain yang membuat sel hipoksik lebih sensitif dengan cara meniru efek oksigen[3] (ilustrasi mengenai efek oksigen dapat dilihat pada gambar 1). Namun sebuah uji fase III pada kanker serviks menyatakan bahwa penggunaan misonidazole sebagai kombinasi terapi pada kanker serviks tidak memberi keuntungan yang signifikan.[10] Saat ini misonidazole digunakan sebagai marker untuk mendeteksi sel hipoksik.[2,5]

Para peneliti dan klinisi semakin optimis bahwa masalah hipoksia tumor akan dapat diatasi dengan menggunakan modalitas deteksi hipoksia seperti PET, dan adanya pendekatan tatalaksana terbaru, seperti *accelerated radiotherapy* dengan ARCON, dan sitotoksin hipoksik.[11] DAHANCA *trial* mengemukakan pula mengenai penggunaan osteopontin sebagai marker hipoksia tumor dan prediktor outcome.[12]



Gambar 1. Efek fiksasi oksigen. Cedera DNA akibat radikal bebas yang dihasilkan secara direk ataupun indirek oleh radiasi dapat direparasi pada keadaan hipoksia. Namun, jika terdapat oksigen, kerusakan tersebut terfiksasi. (Dikutip dari Basic Clinical Radiobiology, 4th ed. Hodder-Arnold).

Menghambat repopulasi sel tumor

Tumor akan kehilangan sejumlah sel setelah tiap fraksi radiasi, dan hal ini menginduksi terjadinya kompensasi berupa regenerasi sel (*repopulation*). Peningkatan kecepatan proliferasi yang diinduksi oleh terapi ini dikenal sebagai *accelerated repopulation*.

Accelerated repopulation memiliki dampak positif bagi jaringan sehat karena berfungsi sebagai pelindung dari kerusakan akibat radiasi. Namun, *accelerated repopulation* memiliki dampak yang bervariasi terhadap kontrol lokal tumor oleh radiasi atau kemoterapi. Maka dari itu, pendekatan apapun yang dapat mengurangi atau menghilangkan *accelerated population* dari sel klonogen diperkirakan

dapat meningkatkan respon radioterapi. Agen kemoterapi memiliki kemampuan sitotoksik atau sitostatik, dan dapat mengurangi kecepatan proliferasi jika diberikan bersamaan dengan radioterapi (*concurrent)*, sehingga meningkatkan efektivitas terapi. Tetapi, yang menjadi keterbatasan dalam pemberian kemoradiasi *concurrent* adalah meningkatnya toksisitas terhadap jaringan normal yang memiliki tingkat proliferasi tinggi, karena sebagian besar agen kemoterapi memiliki selektivitas yang rendah.[10,11,12]

Pertimbangan mengenai waktu pemberian obat berkaitan dengan radioterapi.

Obat kemoterapi diberikan sebelum (*induction or neoadjuvant chemotherapy*), bersamaan (*concurrent or concomitant*), atau setelah *(adjuvant chemotherapy)* radiasi. Keuntungan dan kerugian dari masing-masing pemberian ini dirangkum pada tabel 1.

Kemoterapi induksi membuat tumor primer lebih terkontrol oleh radiasi dengan mengurangi sel klonogen dan reoksigenasi sel hipoksik. Meskipun demikian, manfaat terapetik nya masih dibawah ekspektasi. Sejumlah faktor diperkirakan menyebabkan hal ini, termasuk fenomena *accelerated repopulation.*[10,11]

Pada *concurrent chemoradiation*, penjadwalan pemberian fraksi radiasi terhadap waktu pemberian kemoterapi sangat penting. Penjadwalan ini harus didasarkan atas mekanisme sinergistik, toksisitas jaringan normal dan kondisi tertentu dimana efek sinergistik paling optimal. Sebagai contoh, telah diketahui bahwa tumor tikus yang sensitif terhadap taxane memperlihatkan peningkatan respon tumor terhadap radiasi. Namun, efek ini paling optimal jika agen kemoterapi diberikan 1 sampai 3 hari sebelum radiasi.[10]

Jika tujuannya adalah untuk mengatasi repopulasi cepat dari sel klonogen tumor, maka lebih efektif untuk memberikan agen kemoterapi *cell-specific* pada paruh kedua fraksi radioterapi ketika *accelerated repopulation* lebih dominan. Faktor lain yang harus dipertimbang kan adalah faktor *cost-benefit* dan kenyamanan pasien. Penelitian Rakovitch et. al. mengungkapkan tidak ada perbedaan toksisitas dan angka mortalitas pada pemberian kemoradiasi mingguan dan harian untuk *non-small cell lung cancer* (NSCLC).[13]

Penjadwalan kemoradiasi *concurrent* yang optimal sangat penting, tidak hanya untuk memaksimalkan respon tumor terhadap radiasi, tetapi juga untuk meminimalisasi toksisitas pada organ kritis. Seperti telah disinggung sebelumnya, masalah toksisitas jaringan normal ini merupakan limitasi utama pemberian kombinasi radiasi dan kemoterapi secara *concurrent*. Namun, *concurrent chemoradiation* telah memberikan bukti klinis yang lebih baik dibandingkan mode kombinasi kemoradiasi lainnya dalam hal kontrol lokal dan kesintasan hidup pasien. Beberapa penelitian menyatakan bahwa walaupun toksisitas kemoradiasi *concurrent* memang lebih besar dibandingkan modalitas tunggal, namun masih dapat ditoleransi. Dan dengan mempertimbangkan dampak positif kemoradiasi terhadap angka survival, toksisitas ini masih dapat diterima.[14,15]

Strategi Mutakhir Dalam Perkembangan Terapi Kemoradiasi

Akhir-akhir ini telah dilakukan berbagai uji klinik dan preklinik untuk mencapai indeks terapetik yang optimal. Diantaranya adalah uji berbagai strategi baru seperti penelitian agen kemoterapi yang lebih selektif, inkorporasi agen tambahan yang melindungi jaringan normal atau agen yang secara selektif menargetkan proses molekuler tertentu yang bertanggung jawab atas radioresistensi dan kemoresistensi.

Tabel 1. Advantages and Diadvantages of Different Chemoradiartion Sequencing Strategies[4]

Strategy	Advantages	Diadvantages
Sequential Chemoradiation	Least toxic Maximizes systemic therapy Smaller radiation fields if induction shrinks tumor	Increased treatment time Lack of local synergy
Concurrent Chemoradiation	Shorter treatment time Radiation enhancement	Compromised systemic therapy Increased toxicity No cytoreduction of tumor
Concurrent chemoradiation and adjuvant chemotherapy	Maximizes systemic therapy Radiation enhancement Both local and distant therapy delivered upfront	Increased toxicity Increased treatment time Difficult to complete chemotherapy after chemoradiation
Induction chemotherapy and concurrent chemoradiation	Maximizes systemic therapy Radiation enhancement	Increased toxicity Increased treatment time Difficult to complete chemoradiation after Induction chemotherapy

***Dikutip dari Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*[4]**

Meningkatkan efikasi agen kemoterapi

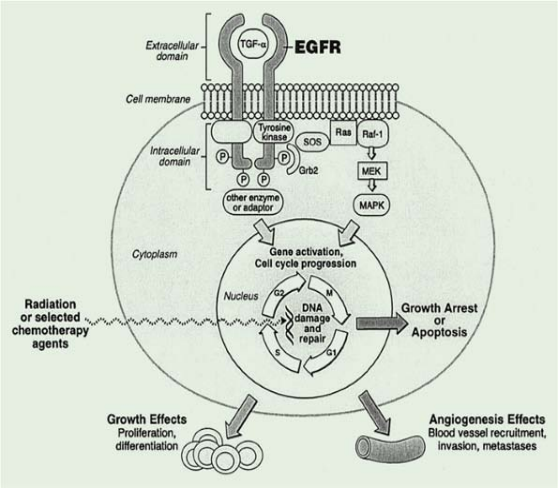
Saat ini telah tersedia berbagai agen kemoterapi baru yang sangat efektif terhadap kanker yang umum pada manusia dan merupakan *radiosensitizer* yang cukup poten. Tetapi efek toksik terhadap jaringan normal tetap menjadi salah satu limitasi utama. untuk mengatasi hal ini, digunakan obat polimer larut air, seperti asam poliglutamat. Konjugat ini akan berakumulasi dalam tumor dan melepaskan zat aktif ke dalam tumor dalam dosis tinggi dan untuk waktu yang lebih lama. Contohnya konjugat yang telah dikembangkan adalah konjugat asam poliglutamat dengan paclitaxel.[16,17,18]

Inkorporasi *Moleculer Targeting*

Penelitian terkini telah berhasil menemukan sejumlah reseptor, enzim, atau *growth factor* yang bertanggung jawab atas resistensi sel kanker terhadap radiasi atau agen sitotoksik, Diantaranya adalah *epidermal growth factor* (EGFR), cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme, *mutated ras*, CHK1 (protein kontrol *checkpoint* siklus sel), sejumlah enzim perbaikan DNA seperti DNA-PK, ATM, RAD51, dan lain-lain.

Penelitian *in vivo* telah membuktikan bahwa blok EGFR, atau interferensi dalam proses *signaling*-nya, dapat meningkatkan *outcome* terapi tumor dengan radiasi ataupun kemoterapi.

Skema mengenai mekanisme kerja dari EGFR tergambar sebagai berikut:[5]



Gambar 2. Ilustrasi mekanisme kerja seluler dari EGFR [8]

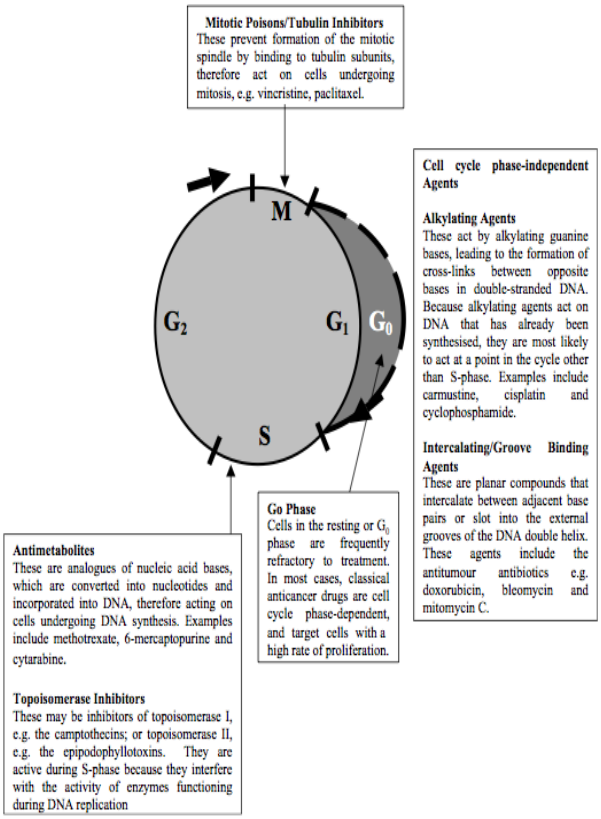
Molekul target lainnya adalah COX-2 dan inhibitor angiogenesis. Terdapat banyak faktor angiogenesis yang telah diidentifikasi, termasuk *vascular endothelial growth factor (VEGF)/ vascular permeability factor*, interleukin-8, dan prostaglandin. Beberapa agen yang sedang dalam uji coba diantaranya adalah ZD6474 (AstraZeneca), SU5416 dan SU6668 (Sugen, Inc) sebagai agen kombinasi dengan radiasi atau dengan kemoradiasi sebagai *triple therapy*.[8]

Proteksi Jaringan Normal

Toksisitas jaringan normal merupakan limitasi utama kemoradiasi *concurrent*. Karena itu pula dikembangkan suatu strategi inkorporasi radioprotektor atau kemoprotektif ke dalam terapi. Agen radioprotektor yang paling banyak diteliti adalah senyawa thiol, contohnya amifostine. Prinsip kerja dari amifostine adalah dengan *scavenging* radikal bebas yang dibentuk oleh ionisasi radiasi dan agen kemoterapi tertentu seperti agen alkilasi, dan mendonasikan atom hidrogen untuk memfasilitasi *repair* DNA. Obat ini secara selektif di-*uptake* oleh jaringan normal. Namun belakangan ini telah muncul berbagai penelitian mengenai efek samping amifostine yang cukup serius seperti Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan Nekrolisis Epidermal Toksik (NET). Efek samping yang cukup serius ini berakibat dihentikannya pemberian amifostine, penundaan radiasi, sampai resiko kematian. Oleh karena itu saat ini amifotine sudah jarang digunakan. *Growth factor* bermanfaat untuk ameliorasi toksisitas akibat agen kemoterapi, khusus pada keganasan hematopoietik.[19,20]

Interaksi agen kemoterapi spesifik dengan radiasi.

Agen kemoterapi memiliki mekanisme kerja yang berbeda-beda. Perbedaan mekanisme kerja antar golongan kemoterapi menyebabkan adanya perbedaan interaksi dengan radiasi. Rangkuman mengenai mekanisme kerja agen kemoterapi klasik dapat dilihat pada gambar 3. Selanjutnya akan dibahas mengebai interaksi spesifik masing-masing golongan dengan radiasi.



Gambar 3. Rangkuman mekanisme kerja agen kemoterapi klasik (Dikutip dari *Cancer chemotherapy: Basic science to the clinic*, Rachel Airley[2])

Agen *Platinum-Based*

Obat ini termasuk ke dalam agen alkilasi bersama dengan nitrogen mustard (mustine, cyclophosphamide, ifosfamide, chlorambucil dan melaphalan), sulfonat alkil (busulphan), aziridine (thiotepa), dan nitrosurea (carmustine, lomustine). Obat golongan ini telah lama dikenal sebagai kemoterapi yang poten. Mekanisme antitumornya berupa inhibisi sintesis DNA. Mekanisme sekundernya adalah inhibisi elongasi transkripsi oleh DNA. Bahan

dasar logamnya membuatnya memiliki afinitas yang tinggi terhadap elektron dan bereaksi secara selektif dengan elektron yang terhidrasi. Mekanisme pasti kematian sel pada kombinasi radiasi dan kemoterapi ini belum diketahui. Namun, bukti-bukti klinis mengarah kepada inhibisi PLDR dan radiosensitisasi sel tumor yang hipoksik. Cisplatin dan radiasi memiliki efek sinergistik yang tidak hanya sekedar aditif, terutama jika diberikan pada radiasi terfraksinasi. Hal ini dijelaskan oleh mekanisme inhibisi SLDR.[20] Generasi kedua dari golongan agen berbasis platinum adalah carboplatin. Meta-analisis oleh Hotta et. al.[21] yang mempelajari mengenai carboplatin sebagai pengganti cisplatin pada terapi kombinasi NSCLC menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan angka kesintasan antara kedua agen. Namun efek samping carboplatin dapat lebih ditoleransi.

Taxane

Golongan kemoterapi ini berasal dari tumbuh-tumbuhan. Paclitaxel (Taxol) dan docetaxel (Taxotere) merupakan contoh dari golongan ini. Administrasi taxane akan berakibat berhentinya sel pada fase G2/M dari siklus sel yang merupakan titik dimana sensitifitas sel terhadap efek ionisasi radiasi meningkat. Namun fakta bahwa sel non proliferatif juga tersensitisasi oleh paclitaxel mengindikasikan adanya mekanisme selain G2/M *arrest*. Secara umum, penelitian in vitro menunjukkan bahwa efek sensitisasi ini paling optimal ketika sel proliferatif telah diinkubasi dengan konsentrasi sedang paclitaxel selama 24 jam sebelum radiasi.[21]

Penelitian di Anderson Cancer Center menunjukkan bahwa paclitaxel juga menginduksi terjadinya kematian sel terprogram (apoptosis). Sedangkan observasi oleh Milas et al.[23] menyimpulkan bahwa:

- penyusutan masif sel tumor melalui jalur apoptosis terjadi terbatas pada regio perivaskular.
- *radio enhancement* yang terjadi pada periode ini bahkan lebih bermakna lagi ketika sel apoptotik ini disingkirkan dari tumor.

Tampaknya kombinasi efek pada siklus sel, reoksigenasi dan *drug-induced apoptosis*, menjelaskan kemampuan radiosensitisasi paclitaxel. Agen terbaru dari golongan taxane diantaranya adalah taxoltere metro, epithilones, dan taxane oral.[22]

Golongan taxol ini telah dipakai sebagai agen kombinasi dengan radiasi pada kasus-kasus keganasan kepala-leher dan paru (NSCLC).[22,23,24]

Mitomycin C

Alasan penggunaan mitomycin C sebagai terapi kombinasi berdasarkan kemampuannya untuk menargetkan sel hipoksik yang radioresisten.[18] Bukti preklinik menunjukkan bahwa pemberian mitomycin sebelum radiasi menimbulkan interaksi supraaditif. Berhubung sel normal tidak hipoksik, efek selektif mitomycin C mampu meningkatkan efek terapi tanpa meningkatkan resiko toksisitas jaringan normal. Namun, agen ini tetap memiliki keterbatasan. Penggunaan mitomycin C dibatasi oleh toksisitas hematologiknya. Para peneliti berusaha mengatasi hal ini melalui pengembangan tirapazamine, suatu benzotriazine di-N-oksida, yang bersifat toksik terhadap sel hipoksik pada dosis yang jauh lebih rendah daripada kadar dosis untuk tujuan radiosensitisasi. Agen ini memiliki perbedaan toksisitas paling tinggi antara sel hipoksik dan nonhipoksik. Pada hakikatnya obat ini bekerja melalui fungsi reduktor intraseleuler yang menghasilkan radikal bebas reaktif yang mempu menyebabkan terjadinya SSB dan DSB. Pada keadaan teroksigenasi, elektron bebas akan diabsorpsi dan zat aktif akan dioksidasi menjadi bentuk *prodrug* kembali.[4.18]

Antimetabolit

Dasar efek sitotoksik obat ini diperkirakan merupakan kombinasi beberapa efek berikut :[4]

1. Inkorporasi ke dalam RNA, sehingga mengganggu fungsinya
2. Inhibisi fungsi thimidilat sintetase yang berakibat pada inhibisi sintesis DNA
3. Inkorporasi langsung ke dalam DNA

Optimalisasi dari penjadwalan administrasi obat sangat penting untuk mendapat keuntungan dari kombinasi obat ini dengan radiasi. Blackstock menyimpulkan toksisitas pada pemberian kemotradiasi *concurrent* dengan gemcitabine dua kali dalam seminggu yang diberikan 30 menit sebelum radiasi, memberikan hasil yang baik dengan toksisitas yang masih dapat diterima.[25]

Gemcitabine merupakan salah satu contoh obat dari golongan ini yang merupakan suatu radiosensitizer yang poten. Efek biologis dari obat ini hampir sepenuhnya merupakan akibat efeknya terhadap metabolisme DNA. Namun selain itu, efek sitotoksik diakibatkan juga oleh inkorporasi obat ke dalam DNA dan apoptosis.[16]

Gemcitabine bekerja spesifik pada sel dalam fase-S, oleh karena itu obat ini memiliki toksisitas selektif terhadap terhadap sel proliferatif, sehingga menurunkan jumlah proliferasi yang berlangsung selama fraksinasi terapi radiasi. Selain itu, redistribusi siklus sel oleh agen ini dapat meningkatkan *cell kill* dengan menjadikan sel masuk ke dalam fase yang lebih sensitif. Sebagai inhibitor DNA sintetase, obat ini dapat berperan sebagai inhibitor perbaikan kerusakan DNA yang diinduksi radiasi. Dan terakhir, sebagai terminator rantai DNA, obat ini dapat memicu terjadinya apoptosis. [16]

Milas et al melaporkan adanya peningkatan *dose-dependent* pada kecepatan apoptosis setelah pemberian gemcitabine, yang diperkirakan berkorelasi

dengan eliminasi sel dalam fase-S dan redistribusi sel yang tersisa ke dalam fase yang lebih radioresisten. Pengalaman klinis menunjukkan bahwa gemcitabine merupakan suatu radiosensitizer poten dengan potensi toksisitas yang signifikan sehingga memungkinkan kontrol tumor yang lebih baik ketika dikombinasikan dengan radiasi.[4]

Inhibitor Topomerase I

Camptothecin adalah tumbuhan alkaloid yang berasal dari pohon *Camtotheca acuminata*. Zat ini pertama kali diuji antara tahun 1960 dan 1970, namun penelitiannya ditinggalkan akibat perdarahan sistitis berat yang tidak dapat diprediksi.[4] Camptothecin dan turunannya (irinotecan, topotecam, 9-aminocamptothecin, SN-38) menargetkan DNA topoisomerase. DNA topoisomerasi adalah enzim yang berperan dalam berbagai proses esensial sel, termasuk transkripsi dan replikasi. Kompleks camptothecin-Topoisomerasi I DNA menjadi stabil ketika berikatan dengan fragmen SSB DNA. Kompleks stabil ini berinteraksi dengan *replication fork* saat fase S atau pada replikasi DNA spontan post stress genomik, dan menyebabkan konversi SSB menjadi DSB ireversibel, dan berujung pada kematian sel.[7]

Irinotecan adalah salah satu yang paling banyak diteliti. Terdapat beberapa hipotesis mekanisme interaksi radiasi dengan irinotecan. Yang pertama adalah irinotecan menginhibisi perbaikan DNA akibat *strand breaks*. Yang kedua adalah irinotecan menyebabkan redistribusi sel ke dalam fase G2 yang radiosensitif. Yang ketiga adalah konversi SSB menjadi DSB akibat *trapping* bahan akhir DNA topoisomerase I oleh irinotecan. Percobaan *in vivo* menunjukkan bahwa kombinasi radiasi dengan 9-aminocamtothecin lebih efektif pada fraksinasi dibandingkan dengan radiasi dosis tunggal. Dan 9-aminocamptothecin dapat berperan sebagai radiosensitizer.[7]

Kesimpulan

Kombinasi radiasi dengan kemoterapi memberikan keuntungan dalam terapi pasien dengan keganasan, dan telah menjadi strategi yang umum digunakan. Dengan berdasarkan pada strategi *spatial cooperation, independent toxicity, enhance tumour radioresponse,* dan *normal tissue protection*, kemoradiasi bertujuan untuk memaksimalkan efektivitas terapi dengan efek samping seminimal mungkin, atau dengan kata lain, mencapai terapetik indeks/rasio seoptimal mungkin. Keberhasilan kemoradiasi ini di terjemahkan ke dalam peningkatan kontrol lokal dan kesintasan.

Kemoterapi klasik yang kerap digunakan di antaranya adalah cisplatin dan 5-FU. Sedangkan yang lebih baru contohnya adalah taxane, analog nukleosida, dan inhibitor topoisemerase. Masing-masing memiliki karakteristik dalam mekanisme kerja dan interaksi dengan radiasi. Pemilihan agen yang paling efektif untuk mencapai terapi optimal masih menjadi tantangan bagi para klinisi. Berbagai penelitian telah menunjukkan adanya kontroversi dan variasi untuk masing-masing agen untuk kasus yang berlainan pula. Perlu diingat bahwa terkadang uji klinis yang dilakukan pada pasien tidak meberikan hasil yang selaras dengan uji preklinik.

Berbagai mekanisme telah berhasil dikuak oleh para peneliti dalam mempelajari proses yang mendasari interaksi dua modalitas ini. Hal ini menjadi alasan dan pertimbangan penggunaan agen kemoterapi dan sekaligus memberi informasi penting dalam aplikasi kemoradiasi di lapangan. Perkembangan ilmu pengetahuan juga berhasil mengidentifikasi berbagai target potensial untuk augmentasi radioresponsivitas dan kemoresponsivitas sebagai strategi terbaru untuk meningkatkan efektivitas kemoradiasi.

Daftar Pustaka

1. John MJ. Radiotherapy and chemotherapy. In: Leibel SA, Philips TL. Textbook of Radiation Oncology, 2nd edition. Philadelphia: Saunders; 2004. p.55-77
2. Airley R. Principles of cancer chemotherapy in: Cancer chemotherapy. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
3. DeVita VT, Chu E. Principles of cancer chemotherapy in: Physician's cancer chemotherapy. Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers; 2008.
4. Halperin EC, Perez CA, Brady, LW. Basic concepts of chemotherapy and irradiation interaction In: Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology, 5th edition. Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p 669-79
5. Gregore V, Baumann M. Combined radiotherapy and chemotherapy. In: Joiner M, Van der Kogel A. Basic clinical radiobiology, 4th edition. London: Hodder Arnold; 2009. 246-58
6. Susworo R. Radioterapi: Dasar-dasar radioterapi, tatalaksana radioterapi penyakit kanker. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia; 2007. p20
7. Halperin EC, Perez CA, Brady, LW. Biologic basis of radiation therapy. In: Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology, 5th edition. Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p76-108
8. Wouters BG, Koritzinsly. The tumour microenvironment and cellular hypoxia responses. In: Joiner M, Van der Kogel A. Basic clinical radiobiology, 4th edition. London: Hodder Arnold; 2009. p218-32
9. Feng-Li X, Carlin S, Urano M, Russel J, Ling CC, O'Donoghue. Visualization of hypoxia in

microscopic tumors by immunofluorescent microscopy. Cancer Res. 2007 August;67:7646

10. Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, Binns D, Corry J, Porceddu S, Peters LJ. Prognostic Significance of [^{18}F]-Misonidazole Positron Emission Tomography–Detected Tumor Hypoxia in Patients With Advanced Head and Neck Cancer Randomly Assigned to Chemoradiation With or Without Tirapazamine: A Substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. J Clin Oncol. 2006 May 1;24(13):2098-104.
11. RIschin D, Peters L, O'Suliivan B, Girait J, Yuen K, Trotti A, Bernier J, Bourhis M. Phase III study of tirapazamine, cisplatin and radiation versus cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of and neck. J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA6008)
12. ChanP, Milosevic M, Fyles A, Carson J, Pintilie M, Rauth M, Thomas G. A phase III randomized study of misonidazole plus radiation vs. radiation alone for cervix cancer. Radiother Oncol. 2004 Mar;70(3):295-9
13. Corry J, Rischin D. Strategies to overcome accelerated repopulation and hypoxia—what have we learned from clinical trials? Semin Oncol. 2004 Dec;31(6):802-8
14. Overgaard J, Eriksen JG, Nordsmark M, Alsner J, Horsman MR. Plasma osteopontin, hypoxia, and response to the hypoxia sensitiser nimorazole in radiotherapy of head and neck cancer: results from the DAHANCA 5 randomised double-blind placebo-controlled trial. The Lancet Oncol. 2005 Oct: (6): 757-64
15. Rakovitch E, Tsao M, Ung Y, Cheung P, Iscoe N. Meta-analysis comparing the efficacy and acute toxicity of weekly versus daily chemoradiation protocols for non-small cell lung cancer. Int. J. Rad. Oncol *Biol *Phys. 2004 Jan: (58): 196-203.
16. Van Laethem J, Hammel P, Mornex F, Azria D, et.al. Adjuvant Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine-Based Chemoradiotherapy After Curative Resection for Pancreatic Cancer: A Randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR Phase II Study. JCO. 2010 Oct; 28(29): 4450-6
17. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. Radioth. Oncol. 2003 Sep;68(3):217-26
18. Van den Broeka GB, Balma AJM, Van den Brekela MWM, Hauptmannb M, Schornalgelc JH, Raschd RN. Strategies to overcome accelerated repopulation and hypoxia—what have we learned from clinical trials? Radiotherapy and Oncology 81 (2006) 143–150
19. Li C, Price JE, Milas L, Hunter NR, Ke S, Yu DF, Charnsangavej C, Wallace S. Antitumor activity of poly(L-glutamic acid)-paclitaxel on syngeneic and xenografted tumors. Clin Cancer Res. 1999 Apr;5(4):891-7.
20. Singer JW, Baker B, De Vries P, Kumar A, Shaffer S, Vawter E, Bolton M, Garzone P. Poly-(L)-glutamic acid-paclitaxel (CT-2103) [XYOTAX], a biodegradable polymeric drug conjugate: characterization, preclinical pharmacology, and preliminary clinical data. Adv Exp Med Biol 2003;519:81-99.
21. Jolivet J, Chabner BA. Intracellular pharmacokinetics of methotrexate polyglutamates in human breast cancer cells. Selective retention and less dissociable binding of 4-NH2-10-CH3-pteroylglutamate4 and 4-NH2-10-CH3-pteroylglutamate5 to dihydrofolate reductase. J Clin Invest. 1993 September; 72(3): 773–778
22. Rades D, Fehlauer F, Bajrovic A, Mahlmann. Adeverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. Radioth. Oncol. 2004 March;70(3):261-4.
23. Valeyrie-Allanore L, Poulalhon N, Fagot JP, Sekula P. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis induced by amifostine during head and neck radiotherapy. Radioth. Oncol. 2008 May;87(2):300-3
24. Hotta, K et al . Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology , 22:3852 (2004)
25. Hu W, Ding W, Yang H, Shao M. Weekly paclitaxel with concurrent radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Radioth. Oncol. 2009 Dec;93(3):488-91

Coloplast

Barrier Cream



A **unique** product for skin problems related to Cancer treatment

The **Barrier cream** is the ideal treatment for the dry or irritated skin. The cream is highly liquid repellent with a pH buffer (pH 5.5) that can **restore** the correct pH value of the skin, **moisturizing** and **preventing** damage to the skin. Dry or irritated skin is soothed by the contents of glycerine and cyclomethicone. The ingredient glycerine penetrates deeply and nourishes the skin while cyclomethicone makes the skin smooth.

Carefully pat your skin dry after washing or bathing. Then gently apply and caress a thin layer onto clean skin. Apply 3-4 times daily or any time when feel the skin being dry or needed.

Product assortment		
No.	Size	Units per box
4720	60 ml	6

Composition:
Water, Mineral Oil, Petrolatum, Ozokerite, Glyceryl Oleate, Lanolin Oil, Propylene Glycol, Glycerin, Magnesium Citrate, Methylparaben, Propylparaben, Citric Acid, Cyclomethicone

Transmedic
Advancing Medical Technologies
PT Transmedic Indonesia
www.transmedicgroup.com
Singapore | Indonesia | Malaysia | Thailand | Philippines | Hong Kong

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

UCAPAN TERIMAKASIH

Redaksi majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Mitra Bestari atas kontribusinya pada penerbitan volume 3 issue 2 tahun 2012 :

Prof. DR. Dr. Soehartati, 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

E

Elia Aditya B.K	Radiat Onkol Indones 2012;3(2):55-64
Endang Nuryadi	Radiat Onkol Indones 2012;3(2):43-49

H

Harman Juniardi	Radiat Onkol Indones 2012;3(2):50-54

M

Mahendra Wijaya	Radiat Onkol Indones 2012;3(2):36-42

R

Riana Rikanti Hakim	Radiat Onkol Indones 2012;3(2):65-72

Transmedic

Advancing Medical Technologies

ACCURAY®

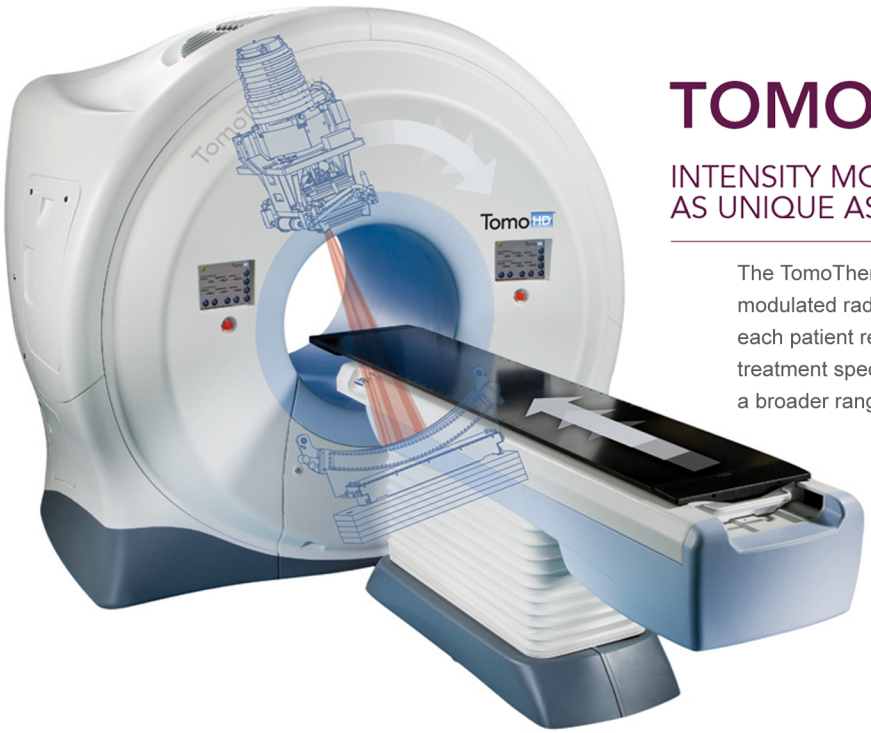


CyberKnife® VSI™ System

CYBERKNIFE® SYSTEM

PERSONALIZE EVERY RADIOSURGERY TREATMENT, FOR EVERY PATIENT

The CyberKnife System is the first and only robotic radiosurgery system optimized to deliver radiosurgery and stereotactic body radiation therapy non-invasively throughout the body. Its ability to track and automatically correct for tumor motion during treatment enables delivery of high doses of radiation with extreme accuracy, providing personalized treatments to meet each patient's needs.



TOMOTHERAPY® SYSTEM

INTENSITY MODULATED RADIATION THERAPY TREATMENT, AS UNIQUE AS EVERY PATIENT

The TomoTherapy System is a fully-integrated, 3D image-guided intensity-modulated radiation therapy (IG-IMRT) system. Through daily CT imaging, each patient receives the most accurate and highest quality individualized treatment specifically tailored to their needs. Unique helical delivery means a broader range of tumors can be treated, expanding options for more patients.

TomoTherapy® TomoHD™ System

PT. Transmedic Indonesia

Perkantoran Menara Era Unit G-01 - Jl. Senen Raya No.135-137 Jakarta Pusat 10410

Tel: (021) 380 1420 | Fax: (021) 380 1421

www.transmedicgroup.com

Singapore | Malaysia | Indonesia | Thailand | Hong Kong | Philippines