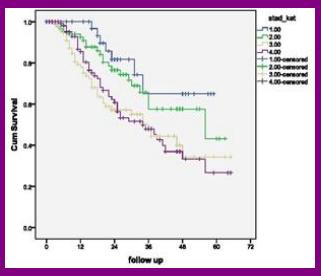
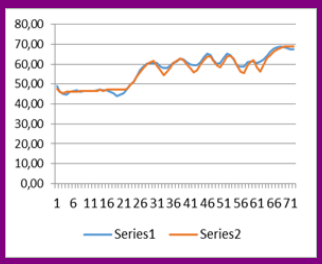
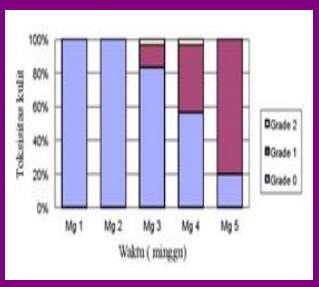
Volume 6 Issue 2 July 2015 ISSN 2086-9223

Radioterapi & Onkologi Indonesia







PENELITIAN ILMIAH

Respon Radiasi dan Kesintasan Karsinoma Nasofaring Stadium Lanjut Lokal di Departemen Radioterapi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Periode Januari 2007-Desember 2011
Nastiti Rahajeng, Soehartati Gondhowiardjo, Zanil Musa

Korelasi Albumin Praradiasi dan Hipoksia terhadap Respon Radiasi Karsinoma Nasofaring Stadium Lanjut Lokal
Prinka Diaz Adyta, Sri Mutya Sekarutami, Lisnawati, Fiastuti Witjaksono, Marlinda Adham

Perbandingan Respon Radiasi antara Teknik Konvensional 2D dengan Pengecilan Lapangan Radiasi Teknik 2D, 3DCRT, atau Brakiterapi Pada Kanker Nasofaring Stadium Dini di Departemen Radioterapi RSUPN Cipto Mangunkusumo
Endang Nuryadi, Soehartati Gondhowiardjo, Marlinda Adham

Ketepatan Sensor Ultrasonik dalam Mendeteksi Pergerakan Dinding Dada pada Pasien dengan Keganasan Regio Thorakal dan Abdominal yang Menjalani Radioterapi
Elia A. Kuncoro, Soehartati Gondhowiardjo

Pengaruh Kadar *Malondialdehyde* dan Aktivitas Antioksidan Enzimatik *Catalase* Terhadap Toksisitas Akut Radiasi pada Kanker Serviks Stadium Lanjut Lokal
Rima Novirianthy, Sri Mutya Sekarutami

Journal of
The Indonesian Radiation Oncology Society

Radioter Onkol Indones	Vol .6	Issue 2	Page 50-92	Jakarta, July 2015	ISSN 2085-9223

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)

"Tahun 2009 kami melakukan suatu lompatan dalam teknologi radiasi dan sejak saat itu kami terus mengembangkan teknik SRS, SRT, IMRT, dan IGRT."



Stereotactic Radiosurgery (SRS)



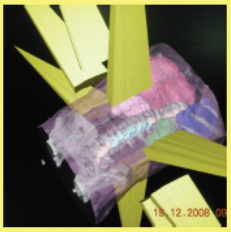
Di Departemen kami, SRS telah dilakukan sejak Februari 2009, dan hingga kini kami telah melayani lebih dari 100 pasien.



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

Stereotactic Radiotherapy (SRT)





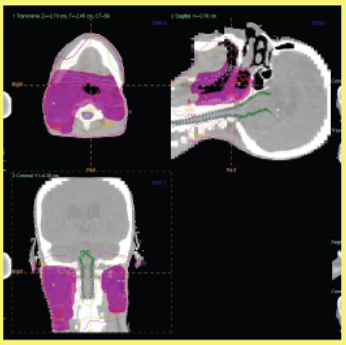


Stereotactic Radiotherapy (SRT) memiliki prinsip yang sama dengan SRS, hanya saja pemberiannya diberikan secara fraksinasi dalam beberapa sesi.

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 dicapai 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

Angela Giselvania	Gregorius Ben Prayogi	Lidya Meidania

Mitra Bestari (*peer-reviewer)*

Soehartati A. Gondhowiardjo	M. Djakaria	Nana Supriana
	Setiawan Soetopo	Mitsju Herlina

Desain Layout
Ericko Ekaputra

Panduan Penulisan Artikel:

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

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

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

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

Abstrak wajib disertakan dalam setiap artikel, ditulis dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, maksimal 200 kata. Kata kunci berjumlah minimal 3 kata. Abstrak pada artikel penelitian harus berisi tujuan penelitian/latar belakang, metode penelitian, hasil utama, dan kesimpulan. Rujukan ditulis dengan gaya Vancouver, diberi nomor urut sesuai

dengan rujukan dalam teks artikel. Table dan gambar harus singkat dan jelas. Gambar boleh berwarna maupun hitam putih. Judul tabel ditulis di atas tabel, catatan ditulis di bawah tabel. Judul gambar ditulis di bawah gambar.

Artikel dikirim melalui email: 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;92:100-4

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PENELITIAN ILMIAH

Respon Radiasi dan Kesintasan Karsinoma Nasofaring Stadium Lanjut Lokal di Departemen Radioterapi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Periode Januari 2007-Desember 2011 50-56
Nastiti Rahajeng, Soehartati Gondhowiardjo, Zanil Musa

Korelasi Albumin Praradiasi dan Hipoksia terhadap Respon Radiasi Karsinoma Nasofaring Stadium Lanjut Lokal 57-61
Prinka Diaz Adyta, Sri Mutya Sekarutami, Lisnawati, Fiastuti Witjaksono Marlinda Adham,

Perbandingan Respon Radiasi antara Teknik Konvensional 2D dengan Pengecilan Lapangan Radiasi Teknik 2D, 3DCRT, atau Brakiterapi Pada Kanker Nasofaring Stadium Dini di Departemen Radioterapi RSUPN Cipto Mangunkusumo 62-72
Endang Nuryadi, Soehartati Gondhowiardjo, Marlinda Adham

Ketepatan Sensor Ultrasonik dalam Mendeteksi Pergerakan Dinding Dada pada Pasien dengan Keganasan Regio Thorakal dan Abdominal yang Menjalani Radioterapi 73-80
Elia A. Kuncoro, Soehartati Gondhowiardjo

Pengaruh Kadar *Malondialdehyde* dan Aktivitas Antioksidan Enzimatik *Catalase* Terhadap Toksisitas Akut Radiasi pada Kanker Serviks Stadium Lanjut Lokal 81-92
Rima Novirianthy, Sri Mutya Sekarutami

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Penelitian Ilmiah

RESPON RADIASI DAN KESINTASAN KARSINOMA NASOFARING STADIUM LANJUT LOKAL DI DEPARTEMEN RADIOTERAPI RUMAH SAKIT CIPTO MANGUNKUSUMO PERIODE JANUARI 2007-DESEMBER 2011

Nastiti Rahajeng*, Soehartati Gondhowiardjo*, Zanil Musa**

**Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*
***Departemen THT-KL RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*

Informasi Artikel
Riwayat Artikel

- Diterima April 2015
- Disetujui Mei 2015

Alamat Korespondensi:

dr. Nastiti Rahajeng, Sp.Onk Rad

E-mail: nastiti.rahajeng@gmail.com

Abstrak / Abstract

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui respon radiasi, kesintasan hidup, dan faktor yang mungkin mempengaruhi dalam penanganan karsinoma nasofaring stadium lanjut lokal. Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif deskriptif analitik terhadap 391 pasien karsinoma nasofaring stadium lanjut lokal yang berobat di Departemen Radioterapi RSCM periode Januari 2007-Desember 2011. Respon radiasi dianalisa menggunakan uji korelasi Spearman dan analisis kesintasan dihitung dengan kurva Kaplan Meier pada pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Didapatkan 70.6% pasien adalah laki laki, median usia 45 (9-86) tahun, sebagian besar stadium IVB (32,7%) dengan tipe histopatologis WHO III paling dominan (82,4%). Kesintasan hidup 3 dan 5 tahun untuk masing-masing stadium IIB, III, IVA, IVB berturut-turut adalah 64,9%, 57,6%, 47,4%, 48,0% dan 64,9%, 43,2%, 34,3%, 26,6%. Sedangkan respon komplit untuk masing-masing stadium IIB, III, IVA, IVB berturut-turut 83,3%, 73,3%, 52,6%, 45,8%. Terdapat korelasi bermakna antara respon radiasi dengan stadium (r=0,242;p=0,038) dan antara respon radiasi dan kesintasan hidup (r=-0,251;p=0,031.

Kata kunci : karsinoma nasofaring, stadium lanjut lokal, respon radiasi, kesintasan

The objective of this study is to show the radiation response, overall survival rate, and factors influenced on locally advanced nasopahryngeal cancer. This is a retrospective analytic descriptive study of 391 newly diagnosed locally advanced nasopharyngeal cancer patients from January 2007 till December 2011, to show their characteristics. The radiation response correlation with other factors were analyzed by Spearman correlation test, and overall survival rate were analyzed by Kaplan Meier Survival curve. From this study, most of the subjects are male (70.6%), with median age 45 (9-86) years old, and mainly on stage IVB (32,79%) with the most histopalogic was type III WHO (82,4%). All of the subjects were analyzed for 3 and 5 years overall survival, resulted for stage IIB, III, IVA, IVB were 64,9%, 57,6%, 47,4%, 48,0% dan 64,9%, 43,2%, 34,3%, 26,6% respectively. Complete respons for stage IIB, III, IVA, IVB were 83,3%, 73,3%, 52,6%, 45,8%, respectively. There were significant correlation between radiation response and cancer stadium (r=0,242;p=0,038) and between radiation response with overall survival rate (r=-0,251;p=0,031.

***Keywords**: nasopharyngeal cancer, locally advanced, radiation respons, overall*

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Di Indonesia didapatkan bahwa karsinoma nasofaring merupakan keganasan terbanyak ke tiga setelah kanker leher rahim dan kanker payudara. Tercatat bahwa prevalensi karsinoma nasofaring sebesar 6,2/100.000 penduduk, dengan kata lain akan didapatkan 13000 kasus baru per tahunnya. Karsinoma nasofaring sendiri merupakan keganasan terbanyak untuk daerah kepala dan leher.[1] Deteksi dini sangat menentukan prognosis pada hampir semua keganasan, begitu pula dengan karsinoma nasofaring. Sayangnya, gejala yang tidak khas dan letak anatomis nasofaring yang relatif tersembunyi kadang menyebabkan pasien datang terlambat. Gejala yang umumnya dikeluhkan oleh pasien adalah benjolan di leher. Gejala ini merupakan gejala yang pertama kali dikeluhkan pada 70% pasien.[2] Gejala lain yang dikeluhkan antara lain hidung tersumbat, epistaksis, gangguan pendengaran, diplopia, strabismus dan sakit kepala.[3]

Pada prinsipnya pengobatan karsinoma nasofaring terdiri dari tiga jenis, yaitu radiasi, kemoterapi dan pembedahan. Pada stadium dini, terapi yang terpilih adalah radiasi. Kombinasi radiasi dan kemoterapi diberikan pada kasus-kasus karsinoma nasofaring stadium lanjut lokal. Sedangkan pembedahan hanya dilakukan pada kasus-kasus tertentu seperti kasus rekurens yang tidak mungkin dilakukan radiasi.[2,3]

Mengingat insidens yang cukup tinggi di Indonesia, dan belum adanya data terkini mengenai hasil pengobatan karsinoma nasofaring stadium lanjut lokal khususnya di departemen radioterapi RSCM, maka kami melakukan penelitian ini.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi deskriptif analitik yang bersifat retrospektif untuk mengetahui respon radiasi pada karsinoma nasofaring stadium lanjut lokal. Penelitian dilakukan di Departemen Radioterapi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo selama 3 bulan mulai dari April 2012 Juni 2012. Data profil pasien ditampilkan secara deskriptif dalam bentuk tabel dan grafik. Untuk mengetahui angka kesintasan hidup dan pengaruh kemoradiasi terhadap respon terapi digunakan uji Kaplan Meier dan analisa korelasi Spearman dengan *software* SPSS v.19.

Hasil Penelitian

Selama bulan Januari 2007 sampai dengan Desember 2011, tercatat 628 pasien KNF yang dirujuk ke Departemen Radioterapi RSCM. Sebanyak 128 orang diantaranya tidak dapat ditelusuri data rekam mediknya, 46 pasien datang dengan metastasis (stadium IVC), 39 pasien tidak menyelesaikan radiasinya (*drop out* radiasi) dan 24 pasien dengan stadium dini (I dan IIA), sehingga pada penelitian ini hanya 391 pasien KNF lanjut lokal yang memenuhi kriteria inklusi.

Dari 391 pasien KNF stadium lanjut lokal, didapatkan 276 pasien berjenis kelamin laki-laki (70,6%) dan 115 pasien perempuan (29,4%). Sebanyak 111 pasien (28,4%) berada pada kelompok usia 41-50 tahun, dengan median 45 tahun (9 – 86 tahun). Pada karakteristik tumor, didapatkan bahwa pasien KNF stadium lanjut lokal terbanyak berada pada stadium IVB yaitu sebanyak 128 pasien (32,7%). Apabila dinilai masing-masing berdasarkan penyebaran tumor (T) dan keterlibatan kelenjar getah bening (N) maka terbanyak adalah T4 yaitu 134 pasien (34,3%) dan N2 sebanyak 131 pasien (33,5%). Dilihat dari hasil pemeriksaan histopatologi (PA) sesuai kriteria WHO 1978, sebagian besar pasien yaitu 322 pasien (82,4%) masuk dalam kelompok klasifikasi WHO tipe 3. Profil lengkap karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien

Variabel	N	(%)
Jenis kelamin		
laki-laki	276	70,6
perempuan	115	29,4
Kelompok usia		
< 20 tahun	18	4,6
21 – 30 tahun	30	7,7
31 – 40 tahun	85	21,7
41 – 51 tahun	111	28,4
51 – 60 tahun	107	27,4
> 61 tahun	40	10,2
Stadium KNF		
- IIB	45	11,5
- III	108	27,6
- IV A	110	28,1
- IV B	128	32,7
T (perluasan tumor)		
T1	25	6,4
T2	132	33,8
T3	100	25,6
T4	134	34,3
N (kelenjar getah bening)		
N0	38	9,7
N1	94	24,0
N2	131	33,5
N3	128	32,7
Tipe PA (WHO 1978)		
tipe 1	15	3,8
tipe 2	43	11,0
tipe 3	322	82,4
tidak ada keterangan	11	2,8
Overall treatment time		
< 55 hari	194	49,6
> 55 hari	197	50,4

Pasien KNF stadium lanjut lokal yang mendapatkan kemoradiasi pada penelitian ini sebanyak 328 pasien (83,9%), 51 pasien (13,0%) tidak mendapatkan kemoradiasi, sedangkan sebanyak 12 pasien (3,1%) tidak ada keterangan. Beberapa pasien KNF lanjut lokal pada penelitian ini selain mendapatkan kemoradiasi konkuren sebelumnya juga mendapatkan kemoterapi neoadjuvant (NAC). Sebaran Pasien berdasarkan pemberian kemoradiasi dan kemoterapi neoajuvan dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Sebaran Pasien berdasarkan status kemoradiasi

Status Kemoradiasi	**N**	**(%)**
Kemoradiasi konkuren		
Ya	328	83,9
Tidak	51	13,0
Tidak diketahui	12	3,1
Kemoterapi neoadjuvan		
Ya	95	24,3
Tidak	284	72,6
Tidak diketahui	12	3,1
Dengan NAC		
N0	4	4,2
N1	20	21,2
N2	27	28,4
N3	44	46,3
Total	95	

Data respon radiasi dinilai dengan membandingkan CT-scan sebelum radiasi dengan CT-scan sesudah radiasi. Dari sejumlah 328 pasien KNF stadium lanjut lokal yang mendapatkan kemoradiasi, didapatkan 72 pasien yang dapat dilakukan penilaian respon lokal, dan 45 pasien yang dapat dilakukan penilaian respon regional.

Dari data yang tersedia, dilakukan uji statistik untuk menilai respon radiasi pada pasien KNF yang mendapatkan kemoradiasi, yang dibagi berdasarkan stadium (tabel 3).

Tabel 3. Respon kemoradiasi berdasarkan stadium

Stadium	**Respon radiasi (%)**			
	Komplit n=45	Parsial n=20	Stabil n=4	Progresif n=3
IIB (n=12)	83,3	0	0	16,7
III (n=19)	73,7	21,1	0	5,3
IV A (n=19)	52,6	31,6	5,3	10,5
IV B(n=24)	45,8	41,7	12,5	0
	60,8	27,0	5,4	6,8

Pada tabel 4 dapat dilihat respon kemoradiasi berdasarkan ukuran T. Dari sejumlah 391 pasien KNF stadium lanjut lokal, hanya 95 pasien yang mendapatkan kemoterapi neoajuvan (NAC), dan dari sejumlah itu hanya 23 pasien yang memiliki data respon lokal dan 12 pasien yang memiliki data respon regional. (tabel 5) Umumnya kemoterapi neoajuvan diberikan pada pasien dengan N yang besar. Maka dilakukan penilaian respon regional (N) pada kelompok pasien yang mendapatkan NAC. (tabel 6).

Tabel 4. Respon radiasi pada kelompok kemoradiasi berdasarkan ukuran tumor

T	**Respon radiasi (%)**			
	Komplit n=45	Parsial n=20	Stabil n=4	Progresif n=3
T1 (n=5)	80	20	0	0
T2 (n=25)	64,0	28,0	0	8
T3 (n=21)	61,9	23,8	9,5	4,8
T4 (n=23)	52,2	30,4	8,7	8,7
	60,8	27,0	5,4	6,8

Tabel 5. Respon radiasi pada kelompok NAC berdasarkan ukuran tumor

T	**Respon radiasi (%)**			
	Komplit n=13	Parsial n=6	Stabil n=0	Progresif n=4
T1 (n=1)	100	0	0	0
T2 (n=7)	42,9	42,9	0	14,3
T3 (n=8)	75,0	12,5	0	12,5
T4 (n=7)	42,9	28,6	0	28,6
	56,5	26,1	0	17,4

Tabel 6. Respon radiasi pada kelompok NAC berdasarkan ukuran kelenjar

Stadium	**Respon radiasi (%)**	
	Komplit n=7	Parsial n=5
N0 (n=1)	100	0
N1 (n=2)	100	0
N2 (n=1)	0	100
N3 (n=8)	50	50
	58,3	41,7

Dari uji korelasi yang dilakukan, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara respon lokal dengan ukuran T pada kelompok NAC (r=0,111; p=0,615) dan antara respon regional dengan ukuran N (r=0,439; p=0,154).

Pada penelitian ini terdapat 51 pasien yang diketahui tidak mendapatkan kemoradiasi. Dari kelompok tersebut, hanya 10 pasien yang memiliki data respon radiasi. Dilakukan penilaian respon radiasi pada kelompok tersebut (tabel 7).

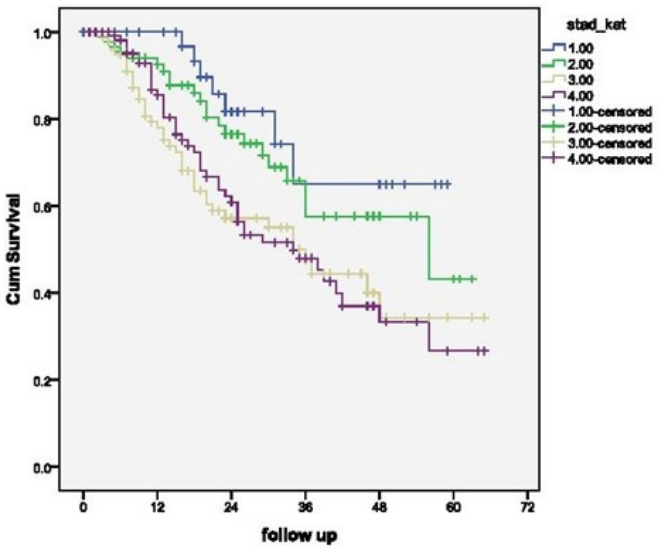
Korelasi antara respon kemoradiasi dan faktor – faktor yang mungkin berpengaruh dilakukan terhadap 72 pasien dengan hasil tidak ditemukan adanya korelasi

bermakna antara respon kemoradiasi dengan umur (p=0,518), dan T (p=0,207). Namun, didapatkan korelasi yang bermakna antara respon kemoradiasi dengan stadium (r=0,242; p=0,038) dan respon kemoradiasi dengan kesintasan hidup (r= -0,251; p=0,031)

Tabel 7. Respon radiasi pada kelompok non kemoradiasi

Stadium	Respon radiasi (%)	
	Respon n=9	Tidak respon n=1
IIB (n=3)	100	0
III (n=2)	100	0
IV A (n=1)	100	0
IV B (n=4)	75	25

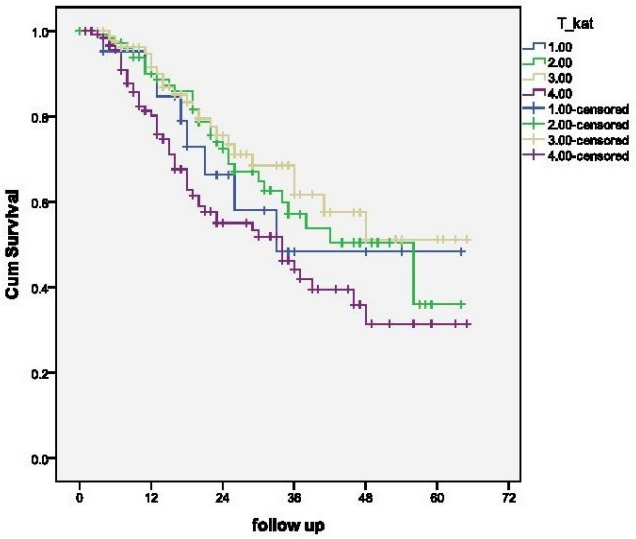
Dari 391 pasien KNF stadium IIB – IVB didapatkan nilai median kesintasan 40,9 %, dengan kesintasan hidup 3 tahun sebesar 52,9% dan 5 tahun sebesar 38,3%. Pada analisa kesintasan dengan memasukkan faktor stadium didapatkan nilai kesintasan hidup 3 dan 5 tahun (gambar 1) untuk KNF stadium IIB, III, IVA dan IVB masing-masing adalah 64,9%, 57,6%, 47,4%, 48,0% dan 64,9%, 43,,2%, 34,3%, 26,6% dengan nilai p=0,006 (p<0,05).



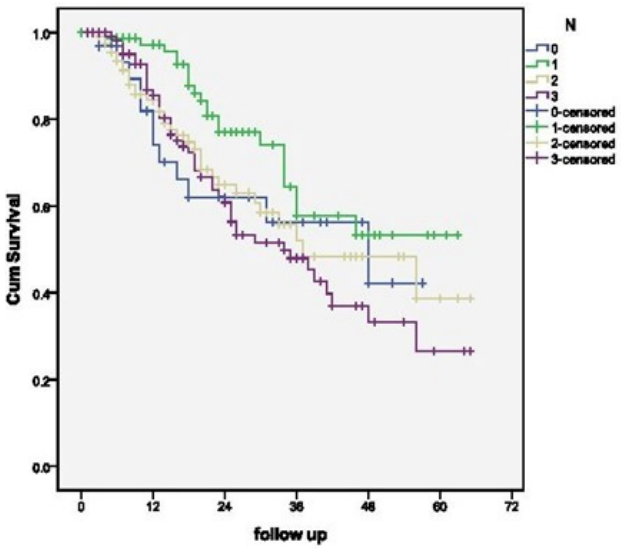
Gambar 1. Kurva kesintasan hidup berdasarkan stadium

Pada gambar 2 dan 3 berturut-turut dapat dilihat kurva kesintasan hidup berdasarkan unuran tumor (T) dan kelenjar (N). Pada analisa kesintasan dengan memasukkan faktor T didapatkan kesintasan hidup 3 dan 5 tahun untuk KNF T1, T2, T3 dan T4 masing-masing adalah 48,3%, 57,1%, 61,7%, 44,2% dan 48,3%, 36,0%, 51,2%, 31,4% dengan nilai p=0,029 (p<0,05).

Apabila dimasukkan faktor kelenjar (N) didapatkan kesintasan hidup 3 dan 5 tahun untuk KNF dengan N0, N1, N2 dan N3 masing-masing adalah 56,3%, 57,7%, 52,0%, 48,0% dan 42,2%, 53,2%, 38,7%, 26,6% dengan nilai p=0,079 (p>0,05).

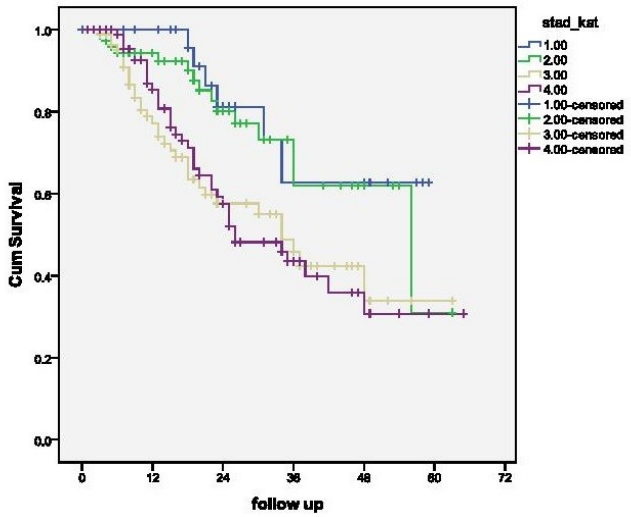


Gambar 2. Kurva kesintasan hidup berdasarkan ukuran tumor



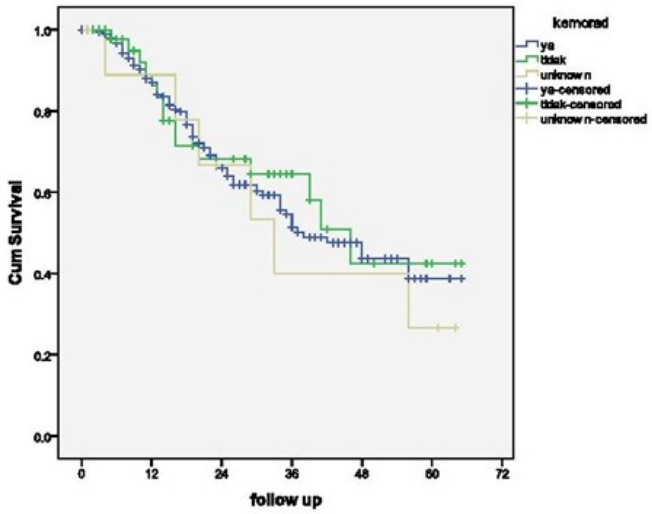
Gambar 3. Kurva kesintasan hidup berdasarkan ukuran kelenjar

Pada analisa kesintasan dengan memasukkan faktor pemberian kemoradiasi, pasien dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu pasien dengan kemoradiasi (Ya), tanpa kemoradiasi (Tidak) dan tidak diketahui (*unknown*) didapatkan kesintasan hidup 3 dan 5 tahun untuk ketiga kelompok tersebut berturut-turut adalah 51,4%, 58,0%, 40,0% dan 38,7%, 42,4%, 26,7% dengan nilai p=0,78 (p>0,05). (Gambar 4)



Gambar 4. Kurva kesintasan hidup berdasarkan status kemo radiasi.

Apabila kesintasan dihitung pada kelompok yang mendapatkan kemoradiasi dengan mempertimbangkan faktor stadium, maka didapatkan kesintasan hidup 3 dan 5 tahun untuk masing-masing kelompok stadium yang mendapatkan kemoradiasi adalah 62,7%, 62,0%, 45,8%, 39,8% dan 62,7%, 31,0%, 33,8%, 30,7% dengan nilai p=0,005 (p<0,05). (Gambar 5)



Gambar 5. Kurva kesintasan hidup berdasarkan stadium pada pasien yang mendapatkan kemoradiasi.

Diskusi

Pada penelitian ini, dari 391 pasien KNF stadium lanjut lokal (stadium IIB – IVB), didapatkan sebanyak 70,6% pasien berjenis kelamin laki-laki. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa epidemiologi KNF bahwa insidens KNF pada laki-laki 2-3 kali lebih banyak dibandingkan pada perempuan. Berdasarkan kepustakaan, KNF memiliki dua puncak insidens yaitu pada kelompok usia 15 – 25 tahun dan meningkat kembali pada usia 50 – 59 tahun.[2,4,5] Hal yang berbeda didapatkan pada penelitian ini, di mana puncak insidens terjadi pada kelompok usia 41 – 50 tahun. Meskipun berbeda dengan kepustakaan, namun karakteristik ini sesuai dengan penelitian lain yang dilakukan oleh Adham dkk.[1] Ketidaksesuaian puncak insiden dengan kepustakaan disebabkan adanya perbedaan populasi yang diteliti. Penelitian ini hanya mengambil populasi pasien dari Indonesia, sedangkan kepustakaan mengambil populasi dari seluruh dunia. Adanya perbedaan ras ini memungkinkan terjadinya perbedaan puncak insiden KNF.

Sebanyak 60,8% pasien datang dalam stadium IVA dan IVB. Sesuai dengan pernyataan bahwa pasien KNF datang dalam keadaan lanjut.[2] Hal ini disebabkan karena letak anatomi nasofaring yang tersembunyi sehingga pasien baru merasakan atau mengeluhkan gejala pada saat tumor sudah meluas (T3 dan T4) atau ada keluhan benjolan di leher yang mencolok (N2 dan N3). Terbukti pada sebaran pasien menurut T dan N di mana kelompok terbanyak berada pada T4 dan N2.

Menurut sebaran tipe histopatologi, hampir seluruh pasien (82,4%) memiliki tipe histopatologi sesuai dengan WHO tipe 3 yang sesuai dengan pernyataan kepustakaan bahwa di daerah endemik tipe histopatologi yang dominan adalah WHO tipe 3.[2,5] Tipe ini juga merupakan tipe histopatologi yang berhubungan erat dengan infeksi virus Epstein Barr.

Pada KNF stadium lanjut lokal, penatalaksanaan sesuai dengan algoritme yang berlaku adalah dengan pemberian kemoradiasi konkuren dengan atau tanpa memberikan kemoterapi neoajuvan.[2] Dari 391 pasien KNF stadium lanjut lokal, sebanyak 83,9% diketahui mendapatkan kemoradiasi. Hanya 13,0% yang diketahui tidak mendapatkan kemoradiasi dengan berbagai alasan. Alasan tersebut antara lain adalah pasien atau keluarga pasien menolak pemberian kemoterapi karena takut efek sampingnya, ketidaktahuan pasien dan keluarga perlunya mendapatkan kemoterapi konkuren dan keadaan fisik pasien yang tidak memungkinkan untuk dilakukan kemoterapi.

Kemoterapi neoajuvan (NAC) diberikan dengan tujuan memperkecil massa tumor pada KNF dengan massa yang *bulky* di mana dosis terapi yang adekuat sulit

untuk dicapai tanpa merusak *organ at risk*.[14] Pada Panduan Pelayanan Medik (PPM) RSCM, NAC diberikan pada pasien dengan N>10 cm. Pada penelitian ini, NAC diberikan pada 95 pasien dengan sebaran N terbanyak pada kelompok N3 (46,3%). Meskipun tidak sepenuhnya sesuai dengan PPM yang berlaku, namun pemberian NAC kelompok N0 masih dapat dibenarkan pada ukuran T yang ekstensif dengan tujuan memperkecil tumor primer.

Pemberian kemoradiasi pada KNF stadium lanjut lokal terbukti meningkatkan kesintasan hidup dibandingkan dengan pengobatan dengan radiasi saja.[7-11] Pada penelitian ini kesintasan hidup 3 dan 5 tahun pasien KNF stadium lanjut lokal adalah 52,9% dan 38,3%. Terdapat ketidaksesuaian dengan kepustakaan di mana disebutkan bahwa pemberian kemoradiasi dapat memperbaiki kesintasan hidup, dan kesintasan hidup akan menurun seiring dengan meningkatnya stadium. Pada penelitian ini, penilaian kesintasan hidup 3 dan 5 tahun yang lebih baik justru didapatkan pada kelompok yang tidak mendapatkan kemoradiasi dibandingkan kelompok kemoradiasi, yakni 42,4% vs 38,75%. Banyaknya pasien *loss to follow up* mempengaruhi hasil penilaian ini .

Dengan memasukkan faktor stadium didapatkan nilai kesintasan hidup 3 dan 5 tahun untuk KNF stadium IIB, III, IVA dan IVB masing-masing adalah 64,9%, 57,6%, 47,4%, 48,0% dan 64,9%, 43,,2%, 34,3%, 26,6%.

Penelitian yang dilakukan El Sherbieny dkk.[12] di Malaysia mendapatkan kesintasan hidup 5 tahun yang lebih tinggi untuk masing masing stadium II,III,IVA,IVB secara berurutan adalah 93.3%, 62.7%, 42.2% dan 40.6%.

Hasil yang agak berbeda didapatkan dengan menganalisa kesintasan hanya pada kelompok yang mendapatkan kemoradiasi, didapatkan kesintasan hidup 3 dan 5 tahun pada stadium IIB, III, IVA dan IVB masing-masing adalah 62,7%, 62,0%, 45,8%, 39,8% dan 62,7%, 31,0%, 33,8%, 30,7%.

Penilaian respon pada penelitian ini hanya dilakukan pada kelompok kemoradiasi untuk memperkecil bias. Kesulitan pada interpretasi hasil penelitian disebabkan terbatasnya data yang tersedia. Dari 328 pasien yang mendapatkan kemoradiasi, hanya 72 pasien yang memiliki data respon lokal dan 45 pasien yang memiliki data respon regional. Kesulitan lain yang munculadalah sulitnya menentukan kriteria respon berdasarkan kriteria RECIST[13] atau WHO karena penelitian ini hanya menggunakan data sekunder berupa hasil pemeriksaan radiologi yang terdapat dalam status, tanpa melihat imaging secara langsung. Pada penilaian awal, respon dikelompokkan menjadi 4 kelompok yaitu komplit, parsial, stabil dan progresif, untuk kepentingan pengolahan data kelompok respon komplit dan parsial dikelompokkan kembali menjadi kelompok respon, sedangkan kelompok stabil dan progresif dikelompokkan menjadi tidak respon.

Didapatkan hasil respon untuk masing-masing stadium IIB, III, IVA dan IVB adalah 83,3%, 94,7%, 84,2% dan 87,5%. Apabila dilihat secara klinis, hal ini tentu bermakna, namun ketika dilakukan penilaian secara statistik, ditemukan bahwa nilai p>0,05 sehingga tidak bermakna. Perbedaan kemaknaan ini disebabkan jumlah sampel yang terlalu kecil, karena sebagian pasien tidak datang kembali ke departemen Radioterapi untuk kontrol dan menyerahkan hasil evaluasi.

Pada penilaian respon komplit berdasarkan ukuran T, didapatkan hasil untuk masing – masing ukuran T1, T2, T3 dan T4 adalah 80%, 64%, 61,9% dan 52,2%, dengan rerata 60,8%. Dari hasil penelitian Lin dkk.[14] yang menilai respon pada KNF yang mendapatkan kemoradiasi didapatkan hasil 73,3% mengalami respon komplit lokal. Penelitian lain oleh Ozet dkk.[15] menunjukkan hasil yang berbeda, hasil respon komplit hanya didapatkan pada 40,62% pasien, namun penelitian ini dilakukan pada jumlah sampel yang kecil (n=32).

Pada kelompok yang tidak mendapatkan kemoterapi, hampir seluruh pasien memberikan respon hanya 1 pasien yang mengalami perburukan. Meskipun jumlah sampel sangat kecil (n=10) sehingga tidak dapat dilakukan uji statistik.

Terdapat beberapa keterbatasan yang ditemui pada pelaksanaan penelitian ini. Penelitian ini dilakukan secara retrospektif berdasarkan data sekunder yang didapatkan dari rekam medik pasien, kendala yang ada antara lain adalah kurang lengkapnya pengisian rekam medik dan tidak semua data yang diinginkan peneliti untuk dianalisa dapat ditemukan dalam rekam medik pasien. Hal lain yang menjadi keterbatasan penelitian ini adalah adanya bias pada penilaian kemoterapi baik neoajuvan maupun konkuren. Bias yang timbul

disebabkan tidak adanya keterangan dalam rekam medik yang menyebutkan regimen kemoterapi yang diberikan dan jumlah pemberian kemoterapi, sehingga pada pengolahan data hanya dibedakan menjadi kelompok dengan kemoterapi dan non kemoterapi.

Kesimpulan dan Saran

Keterbatasan dari penelitian ini adalah penelitian bersifat retrospektif yang menganalisa data dari rekam medik pasien. Ketidaklengkapan data dan ketidakpatuhan pasien dalam menjalani pengobatan dan *follow-up* menjadi penyebab banyaknya sampel yang tidak dapat dianalisa. Namun demikian, penelitian ini membuktikan bahwa pemberian kemoradiasi memberikan respon yang baik pada KNF stadium lanjut lokal, namun memiliki kesintasan hidup 3 dan 5 tahun yang lebih rendah dibandingkan kelompok radiasi saja. Selain itu, stadium juga mempengaruhi respon radiasi dan kesintasan.

Pada penelitian ini ditemukan banyak data rekam medik yang kurang lengkap. Hal ini harus menjadi perhatian kita semua, mengingat RSCM merupakan pusat rujukan nasional sehingga seharusnya menjadi pusat data rujukan. Diperlukan kepatuhan para petugas, khususnya dokter untuk menuliskan data rekam medik secara lengkap. Data rekam medik yang lengkap dapat digunakan untuk penelitian yang bersifat retrospektif di masa datang.

Selain itu, pada penelitian ini masih banyak didapatkan pasien yang menolak mendapatkan kemoradiasi dan *loss to follow-up*. Oleh karena itu, diperlukan komunikasi dan edukasi yang lebih baik untuk meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan dan menjalani *follow-up*

DAFTAR PUSTAKA

1. Adham M, Kurniawan A, Muhtadi A, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. Chin J cancer 2012.
2. Lee A, Perez C, Law S, et al. Nasopharinx in Perez and Brady. Principles and Practice of Radiation Oncology 5th edition. Philadelphia:Lipppincott Williams and Wilkins; 2010
3. Lu J, Cooper J, Lee A. (eds) Nasopharyngeal Cancer Multidisiplinary Management. Berlin:Springer-Verlag;2010
4. Direktorat Jendral Pelayanan Medik Depkes RI, Badan Registrasi Kanker (Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia). Jakarta:Yayasan Kanker Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2006;2011.
5. Yu M, Yuan J. Epidemiology of Nasopharyngeal cancer. Semin Cancer Biol 2002;12(6):421-9.
6. Chua D, Ma J, Sham J. Longterm survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. J Clin Oncol 2005;23: 1118-24.
7. Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. MAC-NPC Collaborative Group. Chemotherapyin locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:47-56 .
8. Langendijk J, Leeman C, Buter J, et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2004;22:4604-12.
9. Lee A, Tung S, Chan A, et al. Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 Trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapyand/or accelerated fractination for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:142-51
10. Al-Sharraf M, LeBlanc M, Giri P, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099, J Clin Oncol 1998;16:1310-17.
11. Al-Sharraf M, LeBlanc M, Giri P, et al. Superiority of five year survival with chemo-radiotherapy (CT-RT) vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer (NPC). Intergroup (0099) Phase III study: Final Report. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:227a.
12. El-Sherbieny E, Rashwan H, Lubis SH, Choi VJ. Prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma treated in Hospital Kuala Lumpur. Asian Pac J Cancer Prev 2011;12(7):1739-43.
13. Suzuki C, Jacobsson H, Hatschek T, et al. Radiologic measurement of tumor response to treatment: a practical approach and limitations. RadioGraphics 2008;28:329-44
14. Ozet A, Beyzadeoglu M, Tezcan Y, et al. A retrospective analysis of 32 locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients treated with chemotherapy and radiotherapy. Turk J Cancer 2001;31:106-13
15. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Outpatient weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: complete response and low toxicity rates. Br J Cancer 2003;88: 187-94

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Penelitian Ilmiah

KORELASI KADAR ALBUMIN PRARADIASI DAN HIPOKSIA TERHADAP RESPON RADIASI KARSINOMA NASOFARING STADIUM LANJUT LOKAL

Prinka D. Adyta*, Sri M. Sekarutami*, Lisnawati**, Fiastuti Witjaksono***, Marlinda Adham****.

*Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
**Departemen Patologi Anatomi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
***Departemen Gizi Klinik RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
**** Departermen THT-KL RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakuttas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima April 2015
- Disetujui Mei 2015

Alamat Korespondensi:

dr. Prinka Diaz Adyta, Sp.Onk Rad

E-mail: drprinkadiaz@gmail.com

Abstrak / Abstract

Malnutrisi dan hipoksia merupakan faktor yang berpengaruh terhadap kegagalan terapi kanker. Malnutrisi timbul akibat patofisiologi kanker maupun sebagai efek samping pengobatan kanker tersebut. Hipoksia sel diketahui menyebabkan radioresistensi terhadap radiasi. Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif terhadap 20 pasien kanker nasofaring stadium lanjut lokal yang menjalani radioterapi di Departemen Radioterapi RSUPN Ciptomangunkusumo dari Desember 2012 - Agustus 2013, dengan menggunakan albumin sebagai parameter malnutrisi yang dicatat dari rekam medik pasien dan HIF1α sebagai parameter hipoksia yang dianalisa secara imunoperoksidase dari blok paraffin jaringan biopsi tumor. Respon radiasi diukur menggunakan kriteria RECIST dengan membandingkan CT scan sebelum dan 1-2 bulan pasca radiasi. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa hipoalbuminemia dan hipoksia sel berkorelasi secara bermakna dengan penurunan respon radiasi (p=0,001), dan rendahnya serum albumin berkolerasi bermakna dengan tingkat hipoksia sel (p=0,001).

Kata kunci : Albumin, hipoksia, kanker nasofaring lanjut lokal, respon radiasi

Malnutrition and hypoxia is an influential factor to the failure of cancer therapy. Malnut rition arising from the pathophysiology of cancer or as a side effect of cancer drugs Hypoxia is known to cause tumor cells radiorecistance to irradiation. This study is a retrospective cohort study on 20 patients with locally advance nasopharyngeal cancer who underwent radiotherapy at the Department of Radiotherapy RSUPN Ciptomangunkusumo of December 2012 - August 2013, using albumin as a parameter of malnutrition, were recorded from medical record and HIF1α as parameters hypoxia were analyzed by immunohistochemistry from paraffin blocks of tumor tissue biopsies. Radiation response was measured using the RECIST criteria by comparing CT scans before and 1-2 months after radiation. The results of study showed that hypoalbuminemia and hypoxic cells significant correlated with low radiation response (p=0.001) and low albumin serum significant correlated with hypoxia level (p=0.001)

Keywords : Albumin, hypoxia , locally advanced nasopharyngeal cancer, radiation response

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Di Indonesia, karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor kepala leher terbanyak dengan angka kejadian 28,4%[1] dan radioterapi merupakan modalitas utama dalam penanganan KNF dalam semua stadium, baik sebagai terapi definitif maupun kombinasi dengan kemoterapi. Angka bebas penyakit 5 tahun dan angka kesintasan (*overall survival*) KNF stadium lanjut lokal dengan radiasi saja adalah 68,7% dan 28,6%.[2] Penambahan kemoterapi memberikan peningkatan angka kesintasan 5 tahun sekitar 20%[2] sedangkan Platek dkk.[3] menyebutkan angka kegagalan lokal 2 tahun berkisar 50-60%.

Malnutrisi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi. Malnutrisi pada pasien kanker kepala leher merupakan masalah yang signifikan karena berhubungan dengan kualitas hidup, respon terhadap pengobatan baik radioterapi,

pembedahan dan kemoterapi dan kesintasan hidup pasien kanker. Salah satu parameter malnutrisi dapat tercermin dari penurunan berat badan pasien sebelum, selama dan sesudah pemberian pengobatan.[4] Penelitian yang dilakukan oleh Mahdavi dkk.,[5] memperlihatkan adanya penurunan kesintasan pada pasien kanker kepala leher dengan malnutrisi (13,9%) dibanding tanpa malnutrisi (59,5%).

Kaheksia yang merupakan bagian dari malnutrisi mempunyai insiden yang tinggi pada pasien kanker. Penyebab kaheksia adalah multifaktor yaitu berkurangnya asupan makanan per oral, adanya faktor katabolik yang dikeluarkan tumor, seperti TNF-α, interleukin, interferon-gamma, faktor kaheksia kanker 24K dan perubahan metabolisme yang menyebabkan *wasting disease*. Asupan nutrisi yang kurang pada pasien kanker akan menyebabkan penurunan sintesa protein yang akan menurunkan konsentrasi protein serum seperti albumin. Dalam parameter gizi, albumin dapat menjadi parameter respon terapi maupun angka morbiditas dan mortalitas.[6]

Selain faktor malnutrisi, terdapat faktor intrinsik yang berpengaruh terhadap kegagalan terapi baik pada radiasi maupun kemoterapi yaitu hipoksia sel tumor. Mekanisme kematian sel akibat radiasi yang terbanyak adalah melalui proses kematian tidak langsung, yaitu dengan pembentukan radikal bebas yang akan menjadi sangat reaktif dan berumur lebih panjang dengan mengikat oksigen. Sel dalam keadaan hipoksia memerlukan dosis radiasi 2,8-3 kali lebih tinggi dibandingkan keadaan oksik.[7-11] Hipoksia dapat menginduksi faktor transkripsi yaitu *hipoxia inducible factor 1*α (HIF-1α) dan carbonic anhidrase 9 (CA9), yang mempunyai peran merangsang proliferasi sel dan angiogenesis yang selanjutnya akan berpengaruh terhadap progresifitas dan agresifitas tumor.[12,13]

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kadar albumin sebagai parameter malnutrisi dan hipoksia sel tumor terhadap respon radiasi serta hubungan antara kadar albumin dan derajat hipoksia sel pada KNF stadium lanjut lokal.

Metode

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien KNF lanjut lokal yang terbukti secara patologik yang menjalani radiasi di Departemen Radioterapi RSUPN-Cipto Mangunkusumo periode Desember 2012 sampai Agustus 2013 dan memenuhi kriteria inklusi yaitu belum pernah mendapat terapi sebelumnya, mendapat terapi kemoradiasi, memiliki jaringan blok parafin yang memadai, dan memiliki CT scan sebelum dan setelah radiasi. Sampel dikumpulkan dengan cara konsekutif, dimana setiap sampel yang sudah memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan dalam penelitian sampai besar sampel terpenuhi.

Data kadar albumin praradiasi diambil dari data rekam medis. Respon tumor dinilai berdasarkan kriteria RECIST menggunakan data pengukuran tumor pada CT scan sebelum radiasi dan 1-2 bulan sesudah radiasi. Dari blok parafin biopsi tumor, dilakukan analisa ekspresi HIF-1α sebagai petanda hipoksia dengan teknik immunoperoksidase di Departemen Patologi Anatomi. Penilaian ekspresi HIF-1α dilakukan pada massa tumor dengan perhitungan manual per 10 lapang pandang besar. Kemudian dilakukan *grading* dengan nilai *cut off* 5%, yaitu dikategorikan rendah jika < 5% dan tinggi jika > 5%. Setelah itu dilakukan perhitungan persentase sel yang positif. Seluruh pasien mendapat radiasi lokoregional dengan dosis total 66-70 Gy dikombinasi dengan kemoradiosensitizer sisplatin. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan program *SPSS for windows* 16.0.

Hasil Penelitian

Sejak Desember 2012 sampai dengan Agustus 2013 didapatkan 20 pasien kanker nasofaring stadium lanjut lokal yang berobat di Departemen Radioterapi RSCM dan memenuhi kriteria inklusi menjadi subyek penelitian. Profil lengkap karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel 1.

Analisa deskriptif untuk melihat karakteristik pasien berupa distribusi frekuensi. Pasien laki-laki lebih banyak dari perempuan dengan perbandingan 1.8:1. Kelompok usia terbanyak adalah 40-50 tahun (50%).

Kebanyakan pasien datang dengan T3 (55%) dan N1 atau N3 (32,5%), serta stadium IVA (55%). Tipe histopato-logik terbanyak adalah WHO tipe 3 (85%) dengan diferensiasi baik (65%).

Sebanyak 70% pasien datang dengan kadar albumin pra radiasi yang rendah yaitu < 3,5% dengan rentang nilai

3,07-3,45 g/dl. Berdasarkan kriteria RECIST, 80% pasien mengalami respon parsial dan hanya 20% yang mengalami respon komplit.

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik	n=20	%
Jenis kelamin		
Laki	14	70
Wanita	8	30
Umur		
< 40 tahun	6	30
40-50 tahun	10	50
> 50 tahun	4	20
Perluasan tumor		
T3	11	55
T4	9	45
Kelenjar getah bening		
N0	4	20
N1	8	40
N2	4	20
N3	4	20
Stadium		
III	6	30
IVA	10	50
IVB	4	20
Histopatologi		
WHO tipe II	3	15
WHO Tipe III	17	85
Differensiasi		
Baik	13	65
Buruk	7	35
Albumin praradiasi		
< 3,5 g/dl	14	70
≥ 3,5 g/dl	6	30
Respon		
Parsial	16	80
Komplit	4	20
HIF-1 α		
>5%	14	70
< 5%	6	30

Dengan nilai *cut off* 5% derajat hipoksia dikatagorikan rendah jika < 5% dan derajat hipoksia tinggi jika > 5% dan pada penelitian ini didapatkan 70% pasien memiliki HIF-1α yang tinggi (≥ 5%). Hal ini memper-lihatkan bahwa 70% pasien memiliki tumor dengan derajat hipoksia sel yang tinggi.

Dengan uji *Fisher exact* (tabel 2), dilakukan uji korelasi antara kadar albumin praradiasi dengan respon radiasi. Hasil uji memperlihatkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kedua variabel tersebut dengan *p*=0,001. Hal ini menunjukkan bahwa rendahnya kadar albumin praradiasi berhubungan dengan respon tumor yang rendah pula

Tabel 2. Korelasi kadar albumin praradiasi dengan respon radiasi

Variabel	Respon		p
	Komplit	Parsial	
Albumin			
<3,5 g/dL	0	12	0,001
≥ 3,5 g/dL	6	2	

Demikian pula pada tabel 3, hasil uji terhadap tingkat HIF-1α dan respon radiasi, menunjukkan korelasi yang bermakna antara derajat hipoksia yang tinggi dengan respon radiasi parsial atau sebaliknya respon komplit berkolerasi secara bermakna dengan derajat hipoksia yang rendah, (*p*=0,001).

Tabel 3. Korelasi HIF-1 α dengan respon radiasi

Variabel	HIF-1 α		p
	Tinggi	Rendah	
Respon			
Parsial	14	0	0,001
Komplit	0	6	

Dari uji T tidak berpasangan (tabel 4), terdapat hubungan yang bermakna antara albumin praradiasi dengan HIF-1α (*p*=0,00). Hubungan ini memper-lihatkan bahwa kadar albumin <3,5 g/dL menunjukkan adanya hipoksia sel yang tinggi atau sebaliknya.

Tabel 4. Korelasi kadar albumin praradiasi dengan HIF-1α

Variabel	HIF-1 α		p
	Tinggi	Rendah	
Albumin			
<3,5 g/dL	14	0	0,001
≥ 3,5 g/dL	0	6	

Diskusi

Malnutrisi merupakan salah satu problem yang sering dijumpai pada pasien kanker. Berkurangnya asupan makanan per oral dan faktor katabolik yang dikeluar-kan tumor menjadi faktor penyebab terjadinya hal

tersebut. Asupan nutrisi yang kurang pada pasien kanker akan menurunkan sintesa protein yang akan menurunkan konsentrasi protein serum seperti albumin.

Dalam keadaan normal albumin disintesa 12-25g perhari, diabsorpsi 1 g per hari, dengan waktu paruh 21 hari. Kebutuhan albumin untuk pasien kanker 1,5-2 g/kg berat badan atau lebih tinggi dibanding orang normal. Kadar albumin yang rendah disebabkan oleh produksi sitokin IL6 yang dapat mempengaruhi sintesa albumin pada hepatosit.[14]

Albumin merupakan kompartmen ekstraselular dari grup sulphydryl yang ditemukan pada kelompok sistein. Grup sulphydryl membentuk suatu gugus yang dinamakan thiols yang merupakan suatu radikal bebas . Albumin dapat membatasi produksi ROS dengan berikatan dengan ion cu^{2+} bebas. Ion cu 2^{+} ini diketahui dapat mempercepat produksi radikal bebas.[15]

Albumin dalam hubungannya sebagai antioksidan diperlukan untuk keseimbangan redox pada tingkat seluler. Albumin merupakan cerminan dari status nutrisi karena pada pasien kanker sering terjadi penurunan berat badan yang signifikan. Asupan peroral dan faktor katabolik yang dikeluarkan oleh tumor seperti IL1, TNF α akan menyebabkan proteolisis. Penelitian sebelumnya juga membuktikan bahwa albumin dapat membatasi produksi radikal bebas endogen yang akan mengurangi produksi HIF-1α.[11]

Hasil penelitian ini memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna antara kadar albumin praradiasi yang rendah dengan respon radiasi (respon parsial), sehingga kadar albumin praradiasi menjadi hal yang penting dan dapat dijadikan prediktor respon radiasi. Hasil ini sesuai dengan penelitian Mahdavi dkk.,[5] bahwa albumin dapat dijadikan sebagai parameter respon radiasi.

Penelitian Gupta dkk.,[16] memperlihatkan bahwa kadar serum albumin yang rendah berhubungan dengan rendahnya kesintasan dan kualitas hidup. Demikian pula penelitian Lis.dkk.,[17] memperlihatkan bahwa kadar albumin > 3,5 g/dl dapat mengurangi risiko mortalitas pada pasien kanker payudara. Andrade dkk.,[18] menyimpulkan bahwa albumin merupakan factor prognostik independen untuk kesintasan pada sarkoma jaringan lunak. Dalam penelitian ini belum dapat dinilai hubungan albumin dengan kesintasan oleh karena *follow up* pasien yang buruk.

Pada penelitian ini 80% pasien mengalami respon parsial dan 70% memiliki nilai hipoksia sel yang tinggi > 5%. Telah diketahui bahwa respon radiasi sangat tergantung pada status oksigenisasi jaringan tumor dan faktor lingkungannya dan telah terbukti bahwa hipoksia menyebabkan sel menjadi 2-3 kali lebih radioresisten dibanding sel yang oksik.[9,12]

Hipoksia didefinisikan sebagai keadaan dimana tekanan parsial oksigen intrasel atau intratumor < 20 mmHg. Hipoksia sel tumor akan menginduksi regulator kunci yaitu HIF-1α yang mempunyai peran kompleks merangsang angiogenesis, proliferasi sel dan proses transpor glukosa. Dalam keadaan hipoksia HIF-1α akan ditranslokasi kedalam nukleus dalam bentuk dimer dengan HIF-1β sebagai *hypoxia responsive elements* dari gen regulator HIF-1α antara lain VEGF, p53, CA9, EPO sehingga meningkatkan progresifitas tumor.[7,10-13]

HIF-1α sebagai parameter hipoksia, dalam penelitian ini dikelompokkan menjadi dua dengan nilai *cut off* 5% sesuai dengan kriteria Hui dkk.[13] Hipoksia derajat tinggi bila nilainya > 5% dan hipoksia derajat rendah bila nilainya < 5%. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa pada kelompok hipoksia tinggi, respon radiasi yang terjadi lebih buruk, dibanding kelompok dengan derajat hipoksia rendah. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya bahwa semakin sel hipoksik tumor semakin radioresisten.[7,9-13] Dalam uji korelasi antara HIF-1α dengan kadar albumin, juga menunjukkan hubungan yang bermakna (p=0,001). Korelasi ini memperlihatkan bahwa pada kadar albumin yang rendah sel akan mengalami hipoksia atau sebaliknya. sehingga kadar albumin pre radiasi dapat dijadikan prediktor hipoksia sel.

Kesimpulan dan Saran

Dari ketiga hasil uji korelasi diatas, dapat disimpulkan bahwa albumin pra radiasi merupakan faktor yang berpengaruh terhadap respon radiasi dan dapat dijadikan sebagai prediktor buruknya respon radiasi akibat hipoksia sel. Namun demikian, masih perlu dibuktikan lebih lanjut dengan melakukan penelitian lanjutan secara prospektif dengan sampel lebih banyak dan dengan mempertimbangkan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi respon radiasi seperti faktor T, diferensiasi sel dan OTT yang dalam penelitian ini tidak dianalisis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adham M, kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, Tan BT, Middeldorp JM. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs and symptoms at presentation. Chin J Cancer 2012;31(4):185-96.
2. Lin JC, Jan JC. Locally advanced nasopharyngeal cancer: Long term outcomes of radiation theraphy. Radiology 1999;211:513-18.
3. Platek ME, Reid ME. Pretreatment nutritional status and locoregional failure in patient with head and neck cancer undergoing definitive concurrent chemoradiation theraphy. Head Neck 2011;33(11):1561-8.
4. Capuano G, Grosso A. Influenced of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotheraphy. Head Neck 2008;30:503-08.
5. Mahdavi R, Elnaz F, Zadeh M. Consequences of radiotheraphy on nutritional status, serum zinc and copper levels in patient with gastrointestinal tract and head and neck cancer. Saudi Med J. 2007;28(3): 435-40.
6. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. Crit Rev Oncol Hematol 2000;34:137-68.
7. Hoogsteen IJ, Marres HAM, Wijffels KIEM. Colocalization of carbonic anhydrase 9 expression and cell proliferation in human head and neck squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2005;11: 97-106.
8. Harison LB, Chada M. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation theraphy outcomes. Oncologist 2002;7(6):492-508.
9. Begg AC. Prediction of radiation response. In: Hoppe R, Phillips TL, Roach M, editors. Leibel and Philips Textbook of Radiation Oncology. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier;2004. p61-7.
10. Dewhirst MW, Cao V, Moeller B. Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotheraphy response. Nat Rev Cancer 2008;8:425-37.
11. Galanis A, Pappa A, Giannakakis A. Reactive oxygen species and HIF 1 signaling in cancer. Cancer Lett 2008;266:12-20.
12. Vaupel P. The Role of Hypoxia-induced factors in tumor progression. Oncologist 2004;9(5):10-17.
13. Hui, Edwin P, Chan, Anthony TC. Coexpression of hypoxia-inducible factor 1α and 2α, carbonic anhydrase IX, and vascular endothelial growth factor in nasopharyngeal carcinoma and relationship to survi val. Clin Cancer Res 2002;8:2595-604.
14. Potter R, Gerbaulet A, Meder CH. Endometrial Cancer. In: Gerbaulet A, Puller R, Mazeron JJ, Meertens H, Umbergen EV, editors. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Brussels: ESTRO;2002 p. 365-401.
15. Evans TW. Albumin as a drug - biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(5):6-11
16. Gupta G, Lis CG. Pretreatment albumin as a predictor of cancer survival: a systemic review of epidemiological literature. Nutr J 2010;9:1-16
17. Lis CG, Grustch JF, Vashi PG. Is serum albumin is an independent predictor of breast cancer?. J Parenter Enteral Nutr 2003;27:10-5
18. Andrade JCB, Franco HM. Serum albumin is an independent prognostic factor for survival in soft tissue sarcomas. Rev Invest clin 2009; 61(3):199-204.

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Penelitian Ilmiah

PERBANDINGAN RESPON TERAPI RADIASI ANTARA TEKNIK KONVENSIONAL 2D DENGAN PENGECILAN LAPANGAN RADIASI TEKNIK 2D, 3DCRT ATAU BRAKITERAPI PADA KANKER NASOFARING STADIUM DINI DI DEPARTEMEN RADIOTERAPI RSUPN CIPTO MANGUNKUSUMO

Endang Nuryadi*, Soehartati Gondhowiardjo*, Marlinda Adham**

**Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*
***Departemen THT-KL RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel
Riwayat Artikel

- Diterima April 2015
- Disetujui Mei 2015

Alamat Korespondensi:

dr. Endang Nuryadi, Sp.Onk.Rad

E-mail: bob.nuryadi@gmail.com

Studi retrospektif ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan respon terapi radiasi antara teknik konvensional 2D dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D, 3DCRT atau brakiterapi pada pasien kanker nasofaring stadium dini (stadium I – IIa). Dari 20 sampel didapatkan respon komplit pada 17 pasien (85%) dan respon parsial pada 3 pasien (15%) (p=0.219). Efek samping akut yaitu dermatitis radiasi *grade* 3-4 adalah 5% (p=0.435), mukositis *grade* 3-4 adalah 15% (p=0.510) dan xerostomia *grade* 3-4 adalah 0% (p=0.517). Secara statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna tetapi secara klinis mempunyai kesan ada kecenderungan bahwa dengan pengecilan lapangan radiasi teknik brakiterapi dan 3D-CRT lebih baik dalam hal efek samping akut mukositis dibanding teknik 2D
Kata kunci : kanker nasofaring, respon terapi radiasi, efek samping akut radiasi

This retrospective study aimed to compare the response of radiation therapy between 2D conventional technique with the booster of 2D, 3DCRT or brachytherapy techniques in patients with early-stage nasopharyngeal cancer (stage I - IIa). From 20 sample, obtained complete response in 17 patients (85%) and partial response in 3 patients (15%) (p = 0.219). Side effects of acute radiation dermatitis grade 3-4 is 5% (p=0.435) , mucositis grade 3-4 is 15% (p=0.510) and xerostomia grade 3-4 is 0% (p=0.517). The result showed no satistically significant but clinically there is a tendency that with the booster of brachytherapy and 3DCRT techniques, are better compared with 2D technique in terms of acute mucositis side effects
***Keywords**: nasopharyngeal cancer, response of radiation therapy, acute radiation side effects*

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Kanker nasofaring merupakan salah satu keganasan dari kepala dan leher yang paling sering ditemukan di negara – negara kawasan Asia Tenggara [1-5] dan merupakan kasus keganasan terbanyak nomor tiga di Indonesia setelah kanker serviks dan payudara dengan insiden rata-rata kanker nasofaring di Indonesia yang dilaporkan oleh Soeripto pada tahun 1998 adalah 6.2/100.000 atau dengan kata lain dapat dijumpai 13.000 kasus baru setiap tahunnya.[6] Data terakhir yang dilaporkan Marlinda Adham dkk.[7] pada tahun 2012 adalah 6/100.000 dengan 12.000 kasus baru setiap tahunnya

Penatalaksanaan utama pada kanker nasofaring stadium dini adalah radioterapi definitif.[8,9] Hasil yang optimal dapat diharapkan setelah radioterapi yaitu dalam 10 tahun *disease-specific survival*, *recurrence-free survival* (RFS), *local* RFS, *lymph node* RFS, dan *distant metastasis free survival rates* untuk kanker nasofaring stadium I adalah 98%, 94%, 96%, 98%, dan

98% , masing-masing secara berurutan.[10] Teknik radiasi yang digunakan adalah teknik konvensional 2D dengan atau tanpa brakiterapi, 3DCRT dan IMRT.

Teknik konvensional 2D merupakan teknik yang sudah lama digunakan untuk kanker nasofaring stadium dini dan sampai sekarang masih merupakan teknik yang masih digunakan dengan memberikan angka kesintasan hidup 84 – 90% pada kanker nasofaring stadium dini.[9-15] Penggunaan teknik 3DCRT pada kanker nasofaring stadium dini memberikan hasil yang cukup baik, yaitu dari laporan Luo dkk.[16] pada 5 tahun angka kesintasan hidup adalah 95% dengan *disease-free survival* 91%, *local-regional free recurrence* 93% dan 98% bebas dari metastasis jauh. Pada studi dari Tang dkk.[17] menyebutkan pada 3 tahun *locoregional control rate*, *overall survival rate* dan *progress-freely survival rate* adalah 90.2%, 88.2% dan 80.3%, secara berurutan. Liu dkk.[14] melaporkan bahwa teknik konvensional 2D mempunyai angka 5 tahun *locoregional control rate* dan *regional control rate* yang tidak ada perbedaan secara signifikan dibanding 3DCRT yaitu 89.7% vs. 90.6% (P=0.783) dan 95.6% vs. 97.8% (P=0.427) secara berurutan, tetapi angka kesintasan yang lebih buruk yaitu 82.0% vs 91.9% (P=0.072).

Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) adalah bentuk tertinggi dari teknik konformal radioterapi yang memberikan dosis tinggi pada target tumor sementara memberikan konformitas dosis yang rendah pada jaringan sehat disekitarnya dengan menggunakan arah sinar multiple yang dapat memberikan konformitas radiasi sesuai bentuk dari target.[18,19] Teknik IMRT memberikan angka kesintasan hidup selama 5 tahun yang cukup baik pada kanker nasofaring stadium dini dari laporan Sheng-Fa Su dkk.[9] yaitu *disease-spesific survival* 97.3%, *local recurrence-free survival* 97.7% dan *distant metastasis-free survival* yaitu 97.8%, sedangkan Kwong dkk.[18] melaporkan angka kesintasan hidup 3 tahun yang sangat baik yaitu 100%.

Penambahan brakiterapi sebagai booster setelah radiasi eksterna sehingga dapat meningkatkan kontrol lokal penyakit. American Brachytherapy Society merekomendasikan 18 Gy dalam enam fraksi brakiterapi dengan high dose-rate (HDR) dalam 3 hari (dua fraksi per hari, dalam jeda 6 jam), 1-2 minggu setelah radiasi eksterna 60 Gy.[10] Levendag dkk.[27] melaporkan rejimen ini aman dan efektif Chang dkk.[20] memberikan 5 - 16,5 Gy dalam satu sampai tiga fraksi dengan interval 1 minggu. Sementara Teo dkk.[21] memberikan 18 - 24 Gy dalam tiga fraksi selama 15 hari (29). Kedua teknik terbukti efektif dan aman. Studi prospektif Jiade Lu dkk.[22] mengungkapkan bahwa *local control* penyakit 2 tahun dapat mencapai 94%, *overall survival* 82% dan *disease-free survival* 74% dengan kombinasi radiasi eksterna dengan brakiterapi intrakaviter. Pada penelitian Leung dkk.[23] penggunaan *high dose rate* brakiterapi intrakaviter sebagai booster setelah radiasi eksterna dengan teknik 2D pada stadium dengan T awal (T1-T2b) dibandingkan dengan yang mendapatkan radioterapi konvensional 2D saja, didapatkan pada 5 tahun angka *local failure-free survival* 95.8% vs 88.3% (p=0.020), *regional failure-free survival* 96% vs 94.6% (p=0.40), *distant metastasis-free survival* 95% vs 83.2% (p=0.0045), *progression-free survival* 89.2% vs 74.8% (p=0.0021) dan *overall survival* 91.1% vs 79.6% (p=0.0062) (35). Sedangkan pada penelitian Ozyar dkk.[24] yang membandingkan *high dose rate* brakiterapi sebagai booster setelah radiasi eksterna 2D dengan radioterapi konvensional 2D saja pada KNF stadium I - IVb, didapatkan pada 3 tahun *disease-free survival* 67% vs 80% (p=0.07) dan *local recurrence-free survival* 86% vs 94% (p=0.23), kemudian disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan pada *local control* diantara kedua grup tersebut dan morbiditas akut dan kronik dari grup HDR brakiterapi masih dapat diterima.

Di sebagian besar pusat radioterapi di Indonesia, teknik konvensional 2D masih dilakukan, karena masih terbatasnya peralatan dan sumber daya yang tersedia untuk melakukan teknik radiasi yang lebih tinggi. Dalam beberapa tahun ini di beberapa pusat utama radioterapi di Indonesia seperti Medan, Jakarta, Bandung, Yogyakarta, Surabaya dan Malang sudah mulai menggunakan teknik 3DCRT, bahkan pusat di Jakarta sudah dapat menggunakan teknik IMRT. Selama ini evaluasi hasil pengobatan dengan menggunakan teknik – teknik radiasi tersebut belum dilakukan dan belum pernah pula dibandingkan hasil diantara teknik - teknik radiasi tersebut.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi retrospektif terhadap pasien kanker nasofaring stadium dini (berdasarkan AJCC 2002) yang mendapat terapi radiasi kuratif dengan teknik konvensional 2D dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D, konvensional 2D dengan

pengecilan lapanan radiasi teknik 3DCRT dan konvensional 2D dengan pengecilan lapangan radiasi teknik brakiterapi di Departemen Radioterapi Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta mulai dari bulan April 2012 sampai dengan bulan Juni 2012. Respon tumor pasca radiasi dievaluasi dengan CT Scan / MRI nasofaring yang dilakukan 8 - 12 minggu setelah radiasi selesai. Dilakukan juga penilaian efek samping radiasi berdasarkan kriteria CTC v2.0.

Hasil Penelitian

Sejak bulan Januari 2007 sampai Desember 2011 terdapat 500 pasien kanker nasofaring yang menjalani terapi radiasi di Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, dan sesuai kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien kanker nasofaring stadium I – IIa, terdapat 24 pasien, tetapi 4 pasien tidak dapat diikutkan dalam penelitian ini karena data rekam medik tidak dapat ditelusuri, sehingga jumlah subyek penelitian adalah 20 pasien. Profil lengkap karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien

Variabel	n (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	15 (75%)
Wanita	5 (25%)
Kategori usia	
< 30 tahun	1 (5%)
31 – 40 tahun	4 (20%)
41 – 50 tahun	6 (30%)
51- 60 tahun	3 (15%)
> 60 tahun	6 (30%)
Suku bangsa	
Tionghoa	7 (35%)
Batak	5 (30%)
Jawa	2 (10%)
Lain-lain (Betawi, Sunda, Makassar, Melayu, Bali, Palembang)	6 (30%)
Stadium	
Stadium I	6 (30%)
Stadium IIa	14 (70%)
Derajat histopatologi (WHO)	
WHO grade 2	2 (10%)
WHO grade 3	18 (90%)
Gejala awal	
Blood stain secretion	13 (65%)
Hidung tersumbat	8 (40%)
Gangguan pendengaran unilateral	9 (45%)

teknik radiasi pada pengecilan lapangan terbanyak yaitu dengan teknik pengecilan 2D (40%) dan 3DCRT (40%). Selain radiasi kuratif definitif (50%), kombinasi terapi juga diberikan dengan kemoradiasi (30%) dan konkomitan radiasi ditambah terapi target (20%). (tabel 2)

Tabel 2. Modalitas terapi

Variabel	n (%)
Teknik radiasi pada pengecilan lapangan	
2D	8 (40%)
3DCRT	8 (40%)
Brakiterapi intrakaviter	4 (20%)
Kombinasi terapi radiasi	
Radiasi kuratif definitif	10 (50%)
Kemoradiasi	6 (30%)
Radiasi +*targeted therapy*	4 (20%)

Pada teknik konvensional 2D, diberikan dosis 40 Gy pada seluruh pasien (8 pasien), kemudian dilakukan pengecilan lapangan dengan teknik 2D dengan dosis 30 Gy, sehingga seluruh pasien mendapatkan dosis total 70 Gy.

Pada tabel 3 menunjukkan dosis radiasi dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 3DCRT dimana terdapat delapan pasien. Pada dosis radiasi dengan teknik konvensional 2D, terbanyak diberikan 50 Gy pada 4 pasien (50%) dimana pada pasien-pasien tersebut dilakukan pengecilan lapangan radiasi pada 40 Gy kemudian dilanjutkan teknik 2D sampai 50 Gy sebelum kemudian dilanjutkan teknik 3DCRT sebesar 20 Gy pada empat pasien sehingga pada keempat pasien tersebut mendapatkan dosis total sebesar 70 Gy. Pada dua pasien yang mendapatkan dosis radiasi konvensional 2D 40 Gy dilanjutkan dengan pemberian teknik 3DCRT yaitu 30 Gy dan 26 Gy pada masing-masing pasien. Pada satu pasien yang mendapatkan radiasi konvensional 2D dengan dosis 56 Gy, dilakukan teknik konvensional 2D sampai 40 Gy dilanjutkan pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D sampai 56 Gy kemudian dilanjutkan teknik 3DCRT sebesar 10 Gy sehingga mendapatkan dosis total 66 Gy. Pada satu pasien yang mendapatkan radiasi konvensional dengan dosis 60 Gy, dilakukan teknik konvensional 2D sampai 40 Gy dilanjutkan pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D sampai 60 Gy kemudian dilanjutkan dengan teknik 3DCRT sebesar 10 Gy sehingga mendapatkan dosis total 70 Gy.

Tabel 3. Dosis radiasi pada pengecilan lapangan dengan 3DCRT

Variabel	n(%)	Mean
Dosis radiasi teknik konvensional 2D		49,5 Gy
40 Gy	2 (25%)	
50 Gy	4 (50%)	
56 Gy	1 (12,5%)	
60 Gy	1 (12,5%)	
Dosis radiasi pengecilan lapangan radiasi dengan 3DCRT		19,5 Gy
10 Gy	2 (25%)	
20 Gy	4 (50%)	
26 Gy	1 (12,5%)	
30 Gy	1 (12,5%)	

Tabel 4 menunjukkan dosis radiasi dengan pengecilan lapangan teknik brakiterapi yaitu sebanyak empat pasien. Pada dua pasien yang mendapatkan dosis radiasi dengan teknik konvensional 2D sebesar 54 Gy, dilakukan teknik 2D sampai 40 Gy kemudian dilanjutkan pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D sampai 54 Gy, seterusnya dilanjutkan pemberian brakiterapi dengan dosis 14 Gy dengan fraksinasi 4-3-3-4 Gy sehingga kedua pasien tersebut mendapatkan dosis total sebesar 68 Gy. Pada satu pasien mendapatkan dosis 60 Gy dengan teknik konvensional 2D, yaitu sampai 40 Gy dilanjutkan pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D sampai dosis 60 Gy, setelah itu dilanjutkan brakiterapi dengan dosis 13 Gy (4-3-3-3 Gy) sehingga mendapat dosis total 73 Gy. Pada satu pasien mendapatkan dosis 62 Gy dengan teknik konvensional 2D, yaitu sampai 40 Gy dilanjutkan pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D sampai dosis 62 Gy, setelah itu dilanjutkan brakiterapi dengan dosis 16 Gy (4-4-4-4 Gy) sehingga mendapat dosis total 78 Gy.

Tabel 4. Dosis radiasi pada pengecilan lapangan dengan brakhiterapi

Variabel	n(%)	Mean
Dosis radiasi teknik konvensional 2D		57,5 Gy
54 Gy	2 (50%)	
60 Gy	1 (25%)	
62 Gy	1 (25%)	
Dosis radiasi pengecilan lapangan radiasi dengan brakiterapi		14,3 Gy
13 Gy (fraksinasi 4-3-3-3 Gy)	2 (25%)	
14 Gy (fraksinasi 4-3-3-4 Gy)	4 (50%)	
16 Gy (fraksinasi 4-4-4-4 Gy)	1 (12,5%)	

Respon tumor pasca radiasi didapatkan respon komplit (85%) dan respon parsial (15%) untuk seluruh kombinasi modalitas radiasi (tabel 5). Pada modalitas dengan pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D, didapatkan respon komplit 75% dan respon parsial 25% pada delapan pasien (p=0.503). Pada pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 3DCRT didapatkan respon komplit 87.5% dan respon parsial 12.5% pada delapan pasien (p=0.503), sedangkan pada pengecilan lapangan radiasi dengan teknik brakiterapi didapatkan respon komplit 100% pada empat pasien (p=0.503) (tabel 6).

Tabel 5. Respon tumor berdasarkan teknik pengecilan lapangan

Teknik pengecilan lapangan radiasi	Respon tumor pasca radiasi		Total	p
	Respon komplit n(%)	Respon parsial n (%)		
2D	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)	0,503
3DCRT	7 (87,5%)	1(12,5%)	8 (100%)	
Brakiterapi	4 (100%)	0 (0%)	4 (100%)	
Total	17 (85%)	3 (15%)	20 (100%)	

Efek samping akut radiasi mencakup dermatitis radiasi, mukositis radiasi dan xerostomia untuk seluruh pasien (tabel 6). Pada tabel 7, 8, dan 9 berturut-turut dapat dilihat efek samping radiasi dermatitis, mukositis, dan xerostomia

Tabel 6. Efek samping akut radiasi

Variabel	n (%)
Dermatitis Radiasi	
Grade 0	2 (10%)
Grade 1	14 (70%)
Grade 2	3 (15%)
Grade 3	1 (5%)
Mukositis Radiasi	
Grade 0	0 (0%)
Grade 1	11 (55%)
Grade 2	6 (30%)
Grade 3	3 (15%)
Xerostomia	
Grade 0	0 (0%)
Grade 1	13 (65%)
Grade 2	7 (35%)
Grade 3	0 (0%)

Overall treatment time (OTT) dari total 20 pasien ini adalah berkisar dari 45 sampai 58 hari dengan median 49 hari. *Overall treatment time* yang ditetapkan oleh peneliti adalah 50 hari. Hasilnya didapatkan yaitu terdapat 12 pasien dengan *overall treatment time* ≤ 50

hari dan 8 pasien dengan *overall treatment time* > 50 hari.

Respon tumor pasca radiasi yang dikaitkan dengan *overall treatment time* (OTT), pada *overall treatment time* ≤ 50 hari didapatkan hasil yaitu terdapat 12 pasien dimana sepuluh pasien (83.3%) dengan respon komplit dan dua pasien (16.7%) dengan respon parsial. Pada *overall treatment time* > 50 hari terdapat delapan pasien dimana tujuh pasien (87.5%) dengan respon komplit dan satu pasien (12.5%) dengan respon parsial (p=0.798) (tabel 10).

Efek samping akut dermatitis radiasi, mukositis radiasi, dan xerostomia yang dikaitkan dengan *overall treatment time*, berturut-turut dapat dilihat pada tabel 11 sampai 13.

Diskusi

Pada penelitian ini, dari seluruh pasien kanker nasofaring yang berobat di Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo sejak Januari 2007 sampai Desember 2011 yang berjumlah 500 orang, hanya 20 orang (4%) yang didagnosa stadium I dan IIa, stadium I sebanyak enam orang dan stadium IIa sebanyak 14 orang atau 1.2% dan 2.8% secara berurutan. Hal ini agar menjadi perhatian bersama oleh para dokter agar dapat lebih meningkatkan pengetahuan mengenai kanker nasofaring sehingga dapat mengurangi angka kejadian kanker nasofaring stadium lanjut lokal.

Pada penelitian ini didapatkan respon tumor terhadap radiasi yaitu respon komplit sebesar 85% (17 pasien)

Tabel 7. Efek samping akut dermatitis radiasi berdasarkan teknik pengecilan lapangan

Teknik Pengecilan Lapangan Radiasi	Efek Samping Akut Dermatitis Radiasi				Total	p
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		
2D	0 (0%)	5 (62.5%)	2 (25%)	1 (12.5%)	8 (100%)	0.435
3DCRT	1 (12.5%)	7 (87.5%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	
Brakiterapi	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	0 (0%)	4 (100%)	
Total	2 (10%)	14 (70%)	3 (15%)	1 (5%)	20 (100%)	

Tabel 8. Efek samping akut mukositis radiasi berdasarkan teknik pengecilan lapangan

Teknik Pengecilan Lapangan Radiasi	Efek Samping Akut Mukositis Radiasi				Total	p
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		
2D	0 (0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	2 (25%)	8 (100%)	0.510
3DCRT	0 (0%)	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)	8 (100%)	
Brakiterapi	0 (0%)	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	4 (100%)	
Total	0 (0%)	11 (55%)	6 (30%)	3 (15%)	20 (100%)	

Tabel 9. Efek samping akut xerostomia berdasarkan teknik pengecilan lapangan

Teknik Pengecilan Lapangan Radiasi	Efek Samping Akut Xerostomia				Total	p
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		
2D	0 (0%)	4 (50%)	4 (50%)	0 (0%)	8 (100%)	0.517
3DCRT	0 (0%)	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)	8 (100%)	
Brakiterapi	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	4 (100%)	
Total	0 (0%)	13 (65%)	7 (35%)	0 (0%)	20 (100%)	

Tabel 10. Respon radiasi dikaitkan dengan OTT

Overall Treatment Time	Respon Tumor Pasca Radiasi		Total	p
	Respon Komplit n (%)	Respon Parsial n (%)		
≤ 50 hari	10 (83.3%)	2 (16.7%)	12 (100%)	
> 50 hari	7 (87.5%)	1 (12.5%)	8 (100%)	0.798
Total	17 (85%)	3 (15%)	20 (100%)	

Tabel 11. Efek samping akut dermatitis radiasi dikaitkan dengan OTT

Overall Treatment Time	Efek Samping Akut Dermatitis Radiasi				Total	p
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		
≤ 50 hari	1 (8.3%)	9 (75%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	12 (100%)	
> 50 hari	1 (12.5%)	5 (62.5%)	2 (25%)	0 (0%)	8 (100%)	0.627
Total	2 (10%)	14 (70%)	3 (15%)	1 (5%)	20 (100%)	

Tabel 12. Efek samping akut mukositis radiasi dikaitkan dengan OTT

Overall Treatment Time	Efek Samping Akut Mukositis Radiasi				Total	p
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		
≤ 50 hari	0 (0%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)	0 (0%)	12 (100%)	
> 50 hari	0 (0%)	4 (50%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	8 (100%)	0.052
Total	0 (0%)	11 (70%)	6 (15%)	3 (5%)	20 (100%)	

Tabel 13. Efek samping akut xerostomia dikaitkan dengan OTT

Overall Treatment Time	Efek Samping Akut Xerostomia				Total	p
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		
≤ 50 hari	0 (0%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)	0 (0%)	12 (100%)	
> 50 hari	0 (0%)	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)	8 (100%)	0.444
Total	0 (0%)	13 (65%)	7 (35%)	0 (0%)	20 (100%)	

dan respon parsial sebesar 15% (3 pasien) dimana stadium I didapatkan respon komplit sebesar 100% dan stadium IIa didapatkan 79% untuk respon komplit dan 21% untuk respon parsial (p=0.219). Walaupun secara statistik tidak bermakna, tetapi secara klinis angka tersebut cukup bermakna.

Dari ketiga pasien yang mengalami respon parsial, satu orang mendapatkan tambahan ajuvan kemoterapi cisplatin sebanyak tiga siklus, kemudian dilakukan evaluasi dengan CT Scan lima bulan setelah radiasi terakhir, hasilnya didapatkan suatu respon komplit. Sedangkan dua orang lainnya hanya dilakukan observasi saja karena hasil CT Scan 8 minggu pasca radiasi pada satu pasien menyatakan masih tampak penebalan pada nasofaring yang menyangat pasca pemberian kontras, dan satu pasien lagi dikatakan tampak penebalan ringan pada mukosa nasofaring kanan yang sedikit menyangat kontras. Evaluasi CT Scan dilakukan pada kedua pasien tersebut. Satu pasien dilakukan evaluasi 6 bulan

pasca radioterapi dan didapatkan respon komplit, satu pasien lagi dilakukan evaluasi CT Scan 8 bulan pasca radioterapi dan didapatkan respon komplit. Sehingga dapat disimpulkan seluruh pasien mendapatkan respon komplit, walaupun dalam waktu yang lebih lama. Angka *local control* yang baik pada stadium I dibandingkan stadium II selaras dengan penelitian Chua dkk.[25] dimana stadium I mempunyai *locoregional control* dan *disease-spesific survival* dalam 5 tahun yaitu 95% dan 97% sedangkan stadium II adalah 81% dan 79% secara berurutan.

Pada penelitian ini, penatalaksanaan radiasi diberikan kepada semua pasien dengan teknik konvensional 2D pada lapangan radiasi awal, kemudian pada pengecilan lapangan radiasi dibedakan menjadi tiga teknik, yaitu 2D, 3DCRT dan brakiterapi. Dari 20 pasien, sebanyak delapan pasien dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D, delapan pasien dengan teknik 3DCRT dan empat pasien dengan teknik brakiterapi. Pada pasien dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D, didapatkan angka respon komplit sebesar 75% (6 pasien) dan respon parsial sebesar 25% (2 pasien), lebih buruk dibandingkan teknik 3DCRT yaitu respon komplit sebesar 87.5% (7 pasien), respon parsial sebesar 12.5% (1 pasien) dan teknik brakiterapi dengan 100% respon komplit (p=0.503).

Peneliti mengamati bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna secara klinis mengenai respon tumor terhadap radiasi antara pengecilan lapangan radiasi teknik 2D dengan 3DCRT dan brakiterapi, hal ini selaras dengan penelitian Liu dkk.[15] yang melaporkan bahwa tidak ada perbedaan secara signifikan antara teknik konvensional 2D dengan 3DCRT dalam hal *locoregional control rate* dan *regional control rate* selama 5 tahun yaitu 89.7% vs. 90.6% (p=0.783) dan 95.6% vs. 97.8% (p=0.427) secara berurutan, tetapi angka kesintasan yang lebih buruk pada 2D yaitu 82.0% vs 91.9% (p=0.072. Penggunaan teknik konvensional 2D saja pada kanker nasofring stadium dini menurut penelitian Chang Hoon Song dkk.[13] mempunyai hasil *locoregional failure-free* 84%, *disease-free survival* 93% dan *overall survival* 81% selama 5 tahun. Wolden dkk.[26] dalam penelitiannya juga mendapatkan bahwa penggunaan teknik 3DCRT sebagai booster setelah teknik konvensional 2D tidak mempunyai keunggulan yang bermakna dibandingkan dengan teknik konvensional 2D saja baik dari respon tumor maupun efek samping yang ditimbulkan.

Pada penelitian ini dengan teknik booster brakiterapi mendapatkan respon komplit untuk seluruh pasien. Walaupun tidak signifikan secara statistik bila dibandingkan dengan metode pengecilan lapangan radiasi teknik 2D dan 3DCRT (p=0.503), tetapi mempunyai kecenderungan yang lebih baik dari segi klinis. Hal ini karena sumber radiasi sangat dekat dengan tumor sehingga dosis paparan yang diterima oleh tumor jauh lebih tinggi dibandingkan dengan radiasi eksterna dan juga dikarenakan dosis perfraksi yang diberikan melalui brakiterapi lebih tinggi yaitu 3 – 4 Gy perfraksi. Hasil ini selaras dengan penelitian Teo dkk,[27] yaitu *local control* selama 5 tahun pada kanker nasofaring stadium dini yang mendapatkan booster brakiterapi lebih baik dibandingkan yang mendapatkan radiasi eksterna saja, yaitu 94.2% vs 88.3% (p=0.0128). Kemudian penelitian dari Leung dkk.[25] menyatakan hal yang sama yaitu pemeberian booster brakiterapi pada stadium dengan T awal (T1-T2b) lebih baik dibandingkan yang mendapatkan radioterapi teknik konvensional 2D saja, yaitu pada 5 tahun angka *local failure-free survival* 95.8% vs 88.3% (p=0.020). Di Singapura, Yeo dkk.[28] dalam penelitiannya mendapatkan bahwa pemberian booster brakiterapi setelah radiasi eksterna pada T1/T2 kanker nasofaring mempunyai angka 5 tahun *local control* yang lebih baik yiatu 91.6% dibandingkan dengan yang mendapatkan radiasi eksterna saja yaitu 86.3% (p=0.05).

Efek samping akut dermatitis radiasi yang terjadi pada seluruh pasien yaitu dua orang (10%) *grade* 0, empat belas orang (70%) *grade* 1, tiga orang (15%) *grade* 2 dan satu orang (5%) *grade* 3. Dari pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D terbanyak terjadi *grade* 1 pada lima orang (62.5%), dan terdapat satu orang dengan *grade* 3 (p=0.435). Sedangkan pada pengecilan lapangan radiasi teknik 3DCRT terbanyak pada *grade* 1 dengan tujuh orang (87.5%) (p=0.435). Efek samping akut dermatitis radiasi pada terapi dengan radiasi saja menurut penelitian Lin dkk.[29] menunjukkan sebanyak 2.1% untuk *grade* 0, untuk *grade* 1-2 sebesar 72.1% dan *grade* 3-4 sebesar 25.9%, sedangkan pada konkomitan kemoradiasi didapatkan untuk *grade* 0 sebesar 2.8%, *grade* 1-2 sebesar 66.6% dan *grade* 3-4 sebesar 30.5% . Sedangkan pada penelitian Elsherbieny dkk.[30] menunjukkan efek samping akut pada kulit sebesar 10% pada *grade* 0, kemudian *grade* 1-2 sebesar 73.3% dan *grade* 3-4 sebesar 16.7%. Pada penelitian

ini tidak dapat memberikan interpretasi secara statistik mengenai efek samping akut yang terjadi dalam hubungannya dengan penggunaan teknik pengecilan lapangan radiasi, dikarenakan jumlah subyek penelitian yang sedikit. Dari penelitian ini dapat dilihat bahwa efek samping akut dermatitis radiasi yang terjadi tidak berbeda dengan penelitian Lin dan Elsherbieny, walaupun pada penelitian ini hanya didapatkan 1 orang (5%) yang terjadi efek samping akut *grade* 3, tetapi tidak dapat diambil kesimpulan bahwa hasil ini lebih baik, dikarenakan jumlah subyek penelitian yang sedikit.

Efek samping mukositis radiasi yang terjadi pada penelitian ini yaitu sebelas orang (55%) untuk *grade* 1, enam orang (30%) untuk *grade* 2 dan tiga orang (15%) untuk *grade* 3. Seluruh pasien mengalami mukositis, hal ini terjadi karena mukosa adalah jaringan yang sangat sensitif terhadap radiasi dikarenakan jaringan mukosa memiliki tingkat proliferasi yang tinggi, juga dikarenakan aktivitas rutin orofaring sehari – hari seperti untuk mengunyah, menelan dan berbicara, sehingga mudah menimbulkan trauma pada mukosa dan memudahkan terjadinya peradangan apabila terkena paparan radiasi.[31] Menurut penelitian G. H. Fletcher, dengan dosis total 55 Gy dalam 6 – 6 ½ minggu, pada orofaring terjadi reaksi mukosa yaitu mulai dari eritema sampai *patchy* mukositis.[32] Pada penelitian ini terjadi mukositis radiasi *grade* 3 pada tiga pasien, yaitu dua orang dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D dan satu orang dengan pengecilan lapangan radiasi teknik brakiterapi. Pada satu pasien dengan pengecilan lapangan radiasi teknik brakiterapi yang mengalami mukositis *grade* 3, hal ini terjadi karena pasien dilakukan radiasi eksterna dengan teknik konvensional 2D sampai 54 Gy, kemudian dilanjutkan brakiterapi 14 Gy dalam 4 fraksinasi.

Pengecilan lapangan radiasi dengan teknik brakiterapi tidak dapat menurunkan angka kejadian mukositis dikarenakan mukositis sudah terjadi pada saat pasien dilakukan radiasi eksterna. Menurut penelitian Lin dkk.[29] dengan radiasi eksterna teknik konvensional 2D saja tanpa konkuren kemoradiasi didapatkan efek samping akut mukositis radiasi yaitu *grade* 0 sebesar 0.7%, *grade* 1-2 sebesar 64.5% dan *grade* 3-4 sebesar 35% sedangkan dengan konkuren kemoradiasi didapatkan angka *grade* 0 sebesar 1.4%, *grade* 1-2 sebesar 53.2% dan *grade* 3-4 sebesar 30.5%. Pada penelitian Elsherbieny dkk.[30] didapatkan *grade* 0 sebesar 13.4%, *grade* 1-2 sebesar 66.6% dan *grade* 3-4 sebesar 20%. Penggunaan teknik IMRT diharapkan dapat menurunkan efek samping akut mukositis radiasi *grade* 3 dibandingkan dengan teknik konvensional 2D dan 3DCRT, salah satunya dibuktikan pada penelitian Su dkk.[9] dimana kejadian mukositis *grade* 1-2 sebesar 86.4% dan *grade* 3 sebesar 13.6%.

Efek samping akut xerostomia terjadi pada seluruh pasien penelitian ini yaitu *grade* 1 sebanyak 13 pasien (65%) dan *grade* 2 sebanyak tujuh pasien (35%). Xerostomia memang tidak dapat dihindarkan pada pasien yang mendapatkan radiasi eksterna dengan teknik konvensional 2D maupun 3DCRT, dikarenakan *organ sparring* terhadap kelenjar – kelenjar liur dengan teknik tersebut sangat minimal. Paparan 10 – 15 Gy pada kelenjar liur akan menurunkan produksi air liur. Derajat dari xerostomia tergantung dari jumlah dosis dan besarnya lapangan radiasi yang mengenai kelenjar – kelenjar liur. Paparan dosis radiasi yang tinggi terhadap kelenjar liur menyebabkan xerostomia permanen yang kemudian akan mempengaruhi kualitas hidup dari pasien. Teknik IMRT merupakan teknik yang dapat mengurangi paparan radiasi terhadap kelenjar liur. Dari banyak penelitian telah dapat membuktikan tingkatan xerostomia pada penggunaan teknik IMRT lebih rendah dibanding teknik konvensional 2D atau 3DCRT dikarenakan volume paparan radiasi terhadap kelenjar parotis dapat dikurangi.[33]

Overall treatment time (OTT) yang ditetapkan dari penelitian ini adalah 50 hari dengan dasar radiasi eksterna diberikan dosis total 70 Gy dengan dosis perfraksi 2 Gy sebanyak 35 fraksinasi dalam 7 minggu (5 fraksi per minggu). Pada penelitian ini seluruh pasien menyelesaikan radiasi dalam waktu 45 sampai 58 hari dengan median 49 hari. Dua belas pasien menyelesaikan OTT $\leq$ 50 hari dan delapan pasien > 50 hari. Dari delapan pasien yang menyelesaikan radiasi lebih dari 50 hari disebabkan karena pasien tidak datang karena alasan pribadi, kadar Hb yang rendah (< 10 gr/dl) dan pasien memerlukan transfusi darah terlebih dahulu, kemudian karena ada kerusakan pesawat radiasi dan karena timbul efek samping akut mukositis radiasi *grade* 3 pada tiga orang pasien.

Dari *overall treatment time* yang dikaitkan dengan respon tumor pasca radiasi, terdapat 12 pasien dengan OTT $\leq$ 50 hari dimana didapatkan respon komplit pada

sepuluh pasien (83.3%) dan respon parsial pada dua pasien (16.7%). Terdapat delapan pasien dengan OTT > 50 hari dimana didapatkan respon komplit pada tujuh pasien (87.5%) dan respon parsial pada satu pasien (12.5%). Dari hasil uji statistik tidak ditemukan korelasi yang bermakna antara OTT dengan respon tumor pasca radiasi (p=0.798). Hal ini disebabkan karena jumlah subyek penelitian yang sedikit. *Overall treatment time* mempunyai peranan yang penting terhadap keberhasilan terapi radiasi, salah satunya dikarenakan faktor repopulasi yang dipercepat (*accelerated repopulation*), dimana dari penelitian Hansen dkk.[34] menyebutkan OTT yang memanjang dapat menurunkan kontrol lokoregional pada tumor – tumor berdiferensiasi baik sampai sedang.

Hal – hal yang dapat membuat OTT menjadi memanjang adalah kondisi pasien yang mengharuskan radiasi untuk ditunda seperti pemberian transfusi darah dikarenakan kadar Hb yang rendah (< 10 gr/dl), efek samping akut radiasi yang terjadi pada pasien yaitu mukositis dan dermatitis radiasi *grade* 3 sehingga pasien membutuhkan waktu tunda untuk memulihkan kondisinya dan juga kondisi fisik keadaan umum pasien yang melemah sehingga diperlukan penundaan radiasi untuk meningkatkan keadaan umum terlebih dahulu. Sedangkan hal – hal diluar kondisi tubuh pasien yang dapat memanjangkan OTT adalah karena alasan pribadi pasien, yaitu kepatuhan pasien dalam menjalankan radiasi setiap hari, alasan ekonomi juga dapat menyebabkan pasien tidak patuh datang untuk radiasi karena kekurangan biaya untuk transportasi dari tempat tinggal menuju rumah sakit atau sebaliknya. Hal – hal teknis yang dapat memanjangkan OTT adalah kerusakan pesawat radiasi, perubahan *planning* radiasi pada TPS.

Dari *overall treatment time* yang dikaitkan dengan efek samping akut radiasi yaitu dermatitis radiasi, mukositis dan xerostomia, tidak didapatkan korelasi yang bermakna dari uji statistik, dimana didapatkan nilai p untuk OTT dengan dermatitis radiasi yaitu 0.627, untuk mukositis radiasi 0.052 dan untuk xerostomia yaitu 0.444 (p>0.05). Dari sudut pandang klinis, pada penelitian ini tidak terdapat kecenderungan perbedaan kejadian tingkatan toksisitas antara efek samping akut dermatitis radiasi dan xerostomia dengan OTT, tetapi pada mukositis radiasi, terdapat kecenderungan klinis terjadi pemanjangan OTT dikarenakan terdapat tiga pasien dengan mukositis radiasi *grade* 3 yang mengalami pemanjangan OTT dikarenakan penundaan radiasi akibat toksisitas yang terjadi. Kejadian efek samping akut radiasi meningkat pada *overall treatment time* yang memendek seperti pada penelitian Franchin dkk.[35] yaitu pada teknik radiasi secara hiperfraksinasi yang dipercepat (*accelerated hyperfracination radiotherapy*) dengan dosis total 7360 cGy dalam 5 minggu (1.6 Gy x 2 fraksinasi per hari) dibandingkan jadwal fraksinasi konvensional dengan dosis total 70 Gy dalam 7 minggu (2 Gy per hari) dimana radiasi dengan hiperfraksinasi yang dipercepat didapatkan efek samping mukositis akut sebesar 89% untuk *grade* 3 - 4 sedangkan pada fraksinasi konvensional didapatkan 58%. Meningkatnya efek samping akut radiasi pada hiperfraksinasi yang dipercepat dibandingkan jadwal fraksinasi konvensional adalah karena pada hiperfraksinasi yang dipercepat, sel – sel normal mempunyai waktu yang lebih singkat dalam melakukan perbaikan atau *repair* sel sehingga perbaikan pada sel tersebut belum sempurna tetapi sudah mendapatkan paparan radiasi selanjutnya.

Pada penelitian ini, faktor perancu seperti penggunaan kemoradiasi dan *targeted therapy* tidak dapat dianalisa pengaruhnya terhadap respon tumor dan efek samping akut dikarenakan jumlah subyek penelitian yang sangat sedikit. Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah subyek penelitian yang sedikit sehingga apabila diuji analisa, secara statistik hasilnya tidak akan bermakna. Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan melihat status rekam medik pasien, kelengkapan rekam medis menjadi salah satu keterbatasan pada penelitian ini dikarenakan kurangnya pencatatan yang jelas pada status mengenai efek samping radiasi sehingga beberapa data harus dinilai secara subyektif berdasarkan catatan *follow up* pasien selama radiasi. Dokumentasi dari hasil pemeriksaan penunjang tidak lengkap sehingga peneliti harus menghubungi pasien untuk mendapatkan data – data pemeriksaan penunjang yang diperlukan. Seringkali pasien tidak melakukan kontrol pasca terapi radiasi di Departemen Radioterapi, sehingga menyulitkan dalam melakukan *follow up* data. Penilaian respon tumor paling baik menggunakan kriteria RECIST atau WHO, tetapi pada penelitian retrospesktif ini tidak dapat dilakukan karena sulit untuk mendapatkan hasil foto CT Scan atau MRI pasien dan melakukan pengukuran ukuran tumor, sehingga peneliti hanya menilai dari hasil ekspertise radiologi dalam menilai respon tumor dan peneliti membuat kriteria penilaian sendiri.

Kesimpulan dan Saran

Dari perbedaan respon tumor pasca radiasi menggunakan teknik radiasi eksterna dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D, 3DCRT atau brakiterapi walaupun secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna, tetapi secara klinis terkesan ada kecenderungan bahwa dengan penggunaan radiasi eksterna dengan pengecilan lapangan radiasi teknik brakiterapi lebih baik.

Dari efek samping akut radiasi dermatitis, mukositis dan xerostomia yang ditimbulkan diantara ketiga teknik pengecilan lapangan radiasi tersebut, secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna, tetapi secara klinis mempunyai kesan ada kecenderungan bahwa penggunaan radiasi eksterna dengan pengecilan lapangan radiasi teknik brakiterapi dan 3DCRT lebih baik dalam hal efek samping akut mukositis dibanding penggunaan radiasi eksterna dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D.

Kaitan antara *overall treatment time* dengan respon tumor pasca radiasi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik. Dilihat dari hubungan antara *overall treatment time* dengan efek samping akut radiasi, secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada efek samping akut radiasi dermatitis radiasi, mukositis dan xerostomia, tetapi secara klinis terdapat kecenderungan hubungan antara OTT yang memanjang dengan kejadian mukositis *grade* 3.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wei WI, Kwong DL. Current management strategy of nasopharyngeal carcinoma. Clin Exp Otorhinolaryngol 2010 Mar;3(1):1-12.
2. Lee N, Kong L. Nasopharyngeal cancer. In: Lu JJ, Brady LW, editors. Radiation oncology an evidence-based approach.Berlin Heidelberg: Springer; 2008. p. 17-33.
3. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications 1997;VII:334-7.
4. Li CC, Yu MC, Henderson BE. Some epidemiologic observations of nasopharyngeal carcinoma in Guangdong, People's Republic of China. Natl Cancer Inst Monogr 1985;69:49-52.
5. Jeannel D, Bouvier G, Hubert A. Nasopharyngeal carcinoma: an epidemiological approach to carcinogenesis. Cancer Surv 1999;33:125-55.
6. Soeripto. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Berita Kedokteran Masyarakat 1998;XIII:207-11.
7. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. Chin J Cancer 2012 Feb 7.
8. Cheng SH, Tsai SY, Yen KL, Jian JJ, Chu NM, Chan KY, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2000 May;18(10):2040-5.
9. Su SF, Han F, Zhao C, Chen CY, Xiao WW, Li JX, et al. Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 Jan 1;82(1):327-33.
10. Chua DT, Sham JS, Kwong DL, Au GK. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2003 Jul 1;98(1):74-80
11. Lee AW, Sham JS, Poon YF, Ho JH. Treatment of stage I nasopharyngeal carcinoma: analysis of the patterns of relapse and the results of withholding elective neck irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989 Dec;17(6):1183-90.
12. Xiao WW, Han F, Lu TX, Chen CY, Huang Y, Zhao C. Treatment outcomes after radiotherapy alone for patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Jul 15;74(4):1070-6.
13. Song CH, Wu HG, Heo DS, Kim KH, Sung MW, Park CI. Treatment outcomes for radiotherapy alone are comparable with neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in early-stage nasopharyngeal carcinoma. Laryngoscope 2008 Apr;118(4):663-70.
14. Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, Leung TW, Chua DT, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Mar 15;61 (4):1107-16.
15. Liu XQ, Luo W, Tang YQ, He ZC, Sun Y, Ma J, et al. [A matched cohort analysis of three-dimensional conformal radiotherapy versus conventional radiotherapy for primary nasopharyngeal carcinoma]. Ai Zheng 2008 Jun;27(6):606-11.
16. Luo W, Ye L, Yu Z, He Z, Li F, Liu M. Effectiveness of three-dimensional conformal radiotherapy for treating early primary nasopharyngeal carcinoma. Am J Clin Oncol 2010 Dec;33(6):604-8.

17. Tang YQ, Luo W, He ZC, Sun Y, Lu TX. [Three-dimensional conformal radiotherapy for primary nasopharyngeal carcinoma and analysis of locoregional recurrence]. Ai Zheng 2006 Mar;25(3):330-4.
18. Kwong DL, Pow EH, Sham JS, McMillan AS, Leung LH, Leung WK, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. Cancer 2004 Oct 1;101(7):1584-93.
19. Hsiung CY, Yorke ED, Chui CS, Hunt MA, Ling CC, Huang EY, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional three-dimensional conformal radiotherapy for boost or salvage treatment of nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Jul 1;53(3):638-47.
20. Khan FM. Three-dimensional conformal radiation therapy. In: Khan FM, editor. Physics of radiation therapy. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 467-79.
21. Beitler JJ, Amdur RJ, Mendenhall WM. Cancers of the head and neck. In: Khan FM, editor. Treatment planning in radiation oncology. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 369-78.
22. Lu JJ, Shakespeare TP, Tan LK, Goh BC, Cooper JS. Adjuvant fractionated high-dose-rate intracavitary brachytherapy after external beam radiotherapy in Tl and T2 nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 2004 May;26(5):389-95.
23. Leung TW, Wong VY, Sze WK, Lui CM, Tung SY. High-dose-rate intracavitary brachytherapy boost for early T stage nasopharyngeal carcinoma{private}. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Feb 1;70(2):361-7.
24. Ozyar E, Yildz F, Akyol FH, Atahan IL. Adjuvant high-dose-rate brachytherapy after external beam radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Jan 1;52(1):101-8.
25. Chua DT, Sham JS, Leung LH, Tai KS, Au GK. Tumor volume is not an independent prognostic factor in early-stage nasopharyngeal carcinoma treated by radiotherapy alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Apr 1;58(5):1437-44.
26. Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, Rosenzweig KE, Chong LM, Kraus DH, et al. Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Apr 1;49(5):1229-34.
27. Teo PM, Leung SF, Fowler J, Leung TW, Tung Y, SK O, et al. Improved local control for early T-stage nasopharyngeal carcinoma--a tale of two hospitals. Radiother Oncol 2000 Nov;57(2):155-66.
28. Yeo R, Fong KW, Hee SW, Chua ET, Tan T, Wee J. Brachytherapy boost for T1/T2 nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 2009 Dec;31(12):1610-8.
29. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. J Clin Oncol 2003 Feb 15;21 (4):631-7.
30. Elsherbieny E, Choo P, Alzoubi A. Concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: prospective feasibility and efficacy study in Malaysian patients. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2008 Apr;1(2):124-9.
31. Blanco AI, Chao C. Management of radiation-induced head and neck injury. In: Small Jr W, Woloschak GE, editors. Radiation toxicity: a practical guide.New York: Springer; 2006. p. 23-41.
32. Kogel AJ. Radiation response and tolerance of normal tissue. In: Steel G, editor. Basic clinical radiobiology. 2 ed. New York: Arnold; 1997. p. 30-9.
33. Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. J Clin Oncol 2009 Aug 1;27(22):3684-90.
34. Hansen O, Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Hoyer M, Jorgensen KE, et al. Importance of overall treatment time for the outcome of radiotherapy of advanced head and neck carcinoma: dependency on tumor differentiation. Radiother Oncol 1997 Apr;43 (1):47-51.
35. Franchin G, Vaccher E, Talamini R, Gobitti C, Minatel E, Politi D, et al. Nasopharyngeal cancer WHO type II-III: monoinstitutional retrospective analysis with standard and accelerated hyperfractionated radiation therapy. Oral Oncol 2002 Feb;38 (2):137-44.

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Penelitian Ilmiah

KETEPATAN SENSOR ULTRASONIK DALAM MENDETEKSI PERGERAKAN DINDING DADA PADA PASIEN DENGAN KEGANASAN REGIO THORAKAL DAN ABDOMINAL YANG MENJALANI RADIOTERAPI

Elia A. Kuncoro, Soehartati Gondhowiardjo
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel
Riwayat Artikel

- Diterima April 2015
- Disetujui Mei 2015

Alamat Korespondensi:
dr. Elia A. Kuncoro, Sp.Onk.Rad
E-mail: elia3714@gmail.com

Abstrak / Abstract

Radioterapi pada regio thorakal dan abdominal semakin menimbulkan peminatan seiring dengan berkembangnya teknik pencitraan, perencanaan penyinaran, dan imobilisasi. Pergerakan tumor karena pernafasan menjadi tantangan yang harus diatasi dalam penyampaian dosis radiasi. Diperlukan mekanisme radioterapi adaptif untuk dapat melakukan penyelarasan terhadap pergerakan nafas. Penelitian ini merupakan studi *cross-sectional* yang mengambil data pengukuran gerakan dinding dada menggunakan sensor ultrasonik secara *real-time* dan dibandingkan dengan pengukuran sesungguhnya yang diperoleh dari *MotionView™*. Setiap pengukuran dilakukan setiap 0,22 detik. Dilakukan pengukuran nilai korelasi antar dua set data pengukuran serta dihitung selisih kedua pengukuran untuk mendapatkan nilai estimasi dan simpangan deviasi dari nilai yang diperoleh. Sembilan orang sampel berhasil direkrut dalam penelitian ini, pada masing-masing sampel, data diambil sebanyak 3 kali. Diperoleh median selisih pengurukuran dari kedua instrumen adalah 1,1 mm dengan simpangan deviasi 2,0 mm. Pada uji korelasi antar hasil pengukuran didapatkan bahwa nilai yang diperoleh dari instrumen berbasiskan ultrasonik memiliki korelasi 0,97 (positif sangat kuat; p=0,000). Hasil penelitian menunjukkan bahwa instrumen berbasiskan ultrasonik memiliki kemampuan untuk mengukur pergerakan dinding thorako-abdominal dengan kekuatan korelasi sangat kuat, dengan ketepatan resolusi sebesar 1,1 mm dengan simpangan deviasi ± 2,0 mm.

Kata kunci : radioterapi adaptif, gerak pernafasan, sensor ultrasonik

The interest in radiotherapy for thoracic and abdominal malignancy is increasing, in accordance with the improvement of imaging, treatment planning, and immobilization technique. Tumor motion as a consequence of respiration is a challenging issue in terms of dose delivery. Adaptive radiotherapy must be able to synchronize radiation delivery with respiratory motion. This research compares the measurements of thoracic wall movement acquired from two different device: ultrasound based instrument vs MotionViewTM as a reference standard. Each measurement data was collected every 0,22 second, then the two datasets were analyzed to obtain the correlation coefficient and the absolute difference, to calculate the point of estimate and the deviation standards between instruments. Nine samples were recruited and their data was collected for three sequential fractions. The median difference between instruments were 1,1 mm with standard deviation of 2,0 mm. Correlation study between the measurement results showed that the values obtained from an ultrasonic-based instruments were 0.97 (very strong positive; p = 0.000). The results showed that ultrasonic-based instruments is able to measure the movement of the thoracoabdominal, with a difference of 1.1 mm and deviation of ± 2.0 mm compared to reference standard.

***Keywords**: adaptive radiotherapy, respiratory motion, ultrasonic sensor*

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Sasaran radioterapi adalah untuk memberikan dosis radiasi yang cukup dan terukur untuk jaringan tumor, dengan semaksimal mungkin mengurangi dosis pada jaringan sehat, dengan tujuan untuk mengeradikasi sel kanker, meningkatkan kualitas hidup, memperpanjang harapan hidup, dengan harga dan pengeluaran yang layak.[1] Keberhasilan radioterapi ditentukan oleh keakuratan dalam pemberian dosis pada organ target maupun keakuratan dalam menyisihkan jaringan sehat.[2]

Pada kanker di regio thorakal yang menjalani radioterapi, perubahan posisi karena gerakan pernafasan meningkatkan kemungkinan penyampaian dosis radiasi yang kurang presisi sehingga mengharuskan adanya margin yang besar di sekitar target radiasi. Pemberian margin tersebut menyebabkan dosis maupun volume distribusi yang diterima oleh jaringan sehat seperti paru dan jantung menjadi bertambah, dan dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping lanjut.

Penelitian menunjukkan pada 165 pasien dengan kanker payudara kiri yang mendapatkan radioterapi memiliki resiko 44% lebih besar untuk mengalami kematian karena penyakit jantung.[3] Penelitian lainnya juga menunjukkan adanya korelasi antara volume jantung yang mendapat dosis radiasi dengan mortalitas karena penyakit jantung, dan volume paru yang mendapat dosis radiasi memiliki korelasi dengan gangguan fungsional paru.[4] Untuk mendapatkan ketepatan yang lebih baik, diperlukan pemberian radiasi yang dapat disesuaikan dengan perubahan posisi target karena gerak nafas.

Usaha untuk melakukan penyesuaian tersebut memunculkan istilah baru yang disebut *respiration adaptive radiotherapy* atau radioterapi adaptif. Radioterapi adaptif telah diteliti sejak tahun 1996, dan melahirkan berbagai teknik, termasuk menghasilkan instrumen-instrumen untuk memonitor fase dan amplitudo pernafasan seperti *SpyroDyn RX* yang berbasiskan spirometri, *RPM Varian* yang memonitor pergerakan dinding dada berbasiskan *infrared*, *ANZAI Siemens*, penggunaan marker implan, dan lain-lain.[5]

Penggunaan instrumen-instrumen komersial tersebut dapat memberikan informasi tambahan mengenai perubahan posisi karena siklus pernafasan dan pergerakan dinding dada dengan masing-masing keunggulan dan keterbatasan. Salah satu keterbatasan yang dijumpai adalah harga dan perawatan yang cukup mahal. Penggunaan instrumen berbasiskan sonar sampai saat ini belum pernah diteliti dan diketahui ketepatannya.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi *cross-sectional* yang mengambil data pengukuran gerakan dinding dada menggunakan sensor sonar / ultrasonik secara *real-time* dan dibandingkan dengan pengukuran dari *motion view*™ sebagai *reference standard*, pada pasien yang dilakukan radioterapi di pesawat Synergy S, kemudian dilakukan perbandingan antara kedua pengukuran.

Penelitian dilakukan di Departmen Radioterapi RSCM selama 2 bulan dari bulan September sampai dengan Oktober 2013, dan melibatkan sembilan pasien yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien dengan kanker regio torakal dan abdominal yang memiliki KPS>80% dan dapat memenuhi instruksi. Pasien dieksklusi jika didapatkan keluhan batuk atau sesak, dan jika mengalami gangguan pendengaran sehingga menghambat pasien untuk mengikuti instruksi yang diberikan melalui interkom.

Pasien yang akan menjalani radiasi diberikan *coaching* oleh peneliti, mengenai instruksi khusus yang disampaikan melalui pesawat intercom di dalam ruangan penyinaran, agar pasien dapat bernafas mengikuti instruksi yang diberikan oleh petugas mengenai tiga instruksi utama: tarik nafas dalam dan tahan, buang nafas dalam dan tahan, serta nafas biasa. Pada saat penyinaran fraksinasi pertama, dilakukan pemasangan alat monitoring pernafasan pada *treatment couch,* sesuai dengan posisi lubang *indexing* yang sesuai (1,2,3,a,b,c); *indexing* dicatat dalam dokumentasi. Detektor diposisikan kurang lebih di pertengahan antara processus xyphoideus dan umbilicus, dan dengan bantuan *inroom* laser, detektor diposisikan secara tegak lurus pada titik acuan. Titik acuan kemudian diberikan *tatto.* Detektor diletakkan pada jarak / ketinggian 5-10 cm dari dinding abdomen, parameter ketinggian dicata dalam dokumentasi. Data pengukuran gerakan pernafasan kemudian diambil, dan diekstraksi dalam bentuk tabel jarak terhadap waktu.

Hasil pengukuran dari sistem monitoring pernafasan berbasiskan sonar / ultrasonik dibandingkan dengan pengukuran dari *MotionView*™, dan dilakukan analisis data.

Hasil Penelitian

Rentang usia subjek penelitan adalah antara 32-69 tahun dengan rerata usia adalah 52 tahun. Distribusi jenis kelamin pada subjek penelitian terdiri dari 6 orang berjenis kelamin perempuan, dan 3 orang pasien berjenis kelamin laki-laki. Karakteristik sampel menurut regio / jenis keganasan, terdiri dari 1 pasien dengan *thymoma*, 1 pasien dengan *chordoma* pelvis, 3 pasien

dengan kanker serviks, 2 pasien dengan kanker payudara, 1 pasien dengan *schwannoma* pelvis, dan 1 pasien dengan kanker paru. Distribusi pasien sesuai dengan karakteristiknya dapat dijelaskan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien

Karakteristik	n (9)	%
Kelompok umur		
< 40 thn	2	22,2
40-50 thn	1	11,1
>50 thn	6	66,6
Jenis kelamin		
Laki – laki	3	33,3
Perempuan	6	66,6
Jenis keganasan		
Kanker payudara	2	22,2
Kanker paru	1	11,1
Thymoma	1	11,1
Chordoma pelvis	1	11,1
Kanker serviks	3	33,3
	1	11,1

Tabel 2. menunjukkan besarnya perubahan posisi dinding dada pada saat inspirasi dalam pada fraksi pertama, kedua, dan ketiga. Pada pengamatan ini didapatkan adanya rerata SD perbedaan posisi saat inspirasi dalam sebesar 2,11 mm.

Tabel 2. Perbedaan posisi dinding dada antar-fraksi pada inspirasi dalam

No. Sampel	Mean inspirasi dalam (mm)	Perbedaan terhadap fraksi ke			SD (mm)
		1	**2**	**3**	
1	37,30	-1,54	0,71	0,85	1,34
2	43,37	2,21	1,75	-3,97	3,44
3	36,43	0,87	-1,72	0,85	1,49
4	23,33	2,29	-1,06	-1,22	1,98
5	46,51	3,22	-0,61	-2,61	2,96
6	40,11	-0,74	2,37	-1,61	2,09
7	21,13	0,63	-1,33	0,72	1,16
8	45,41	-1,90	1,73	0,17	1,82
9	41,67	2,53	0,29	-2,82	2,69
				Mean SD	**2,11**

Tabel 3. Menunjukkan besarnya perubahan posisi dinding dada pada saat ekspirasi pada fraksi pertama, kedua, dan ketiga. Pada pengamatan ini tampak adanya rerata SD perbedaan posisi dinding dada saat ekspirasi dalam sebesar 1,6 mm.

Tabel 3. Perbedaan posisi dinding dada antar-fraksi pada ekspirasi dalam

No. Sampel	Mean ekspirasi dalam (mm)	Perbedaan terhadap fraksi ke			SD (mm)
		1	2	3	
1	60,61	-1,61	0,19	1,37	1,50
2	54,69	0,22	1,82	-0,79	1,32
3	56,97	1,56	-3,62	-1,56	2,61
4	50,36	-0,02	0,01	0,00	0,02
5	61,64	0,00	-0,14	-1,24	0,68
6	62,90	-0,22	1,33	-1,10	1,23
7	36,14	-0,39	-0,34	0,74	0,64
8	65,09	-3,97	-0,34	4,32	4,16
9	59,64	-1,94	2,52	-0,59	2,29
				Mean Σ	**1,60**

Posisi inspirasi pada saat pernafasan biasa terdapat perbedaan baik intra-fraksi maupun antar-fraksi. Perbedaan intra-fraksi yang dijumpai menunjukkan deviasi sebesar 2,43 mm. Sedangkan pada pengamatan antar-fraksi, deviasi perubahan posisi adalah sebesar 2,3 mm (tabel 4).

Posisi ekspirasi pada saat pernafasan biasa terdapat perbedaan baik intra-fraksi maupun antar-fraksi. Perbedaan intra-fraksi yang dijumpai menunjukkan deviasi sebesar 1,06 mm. Sedangkan pada pengamatan antar-fraksi, deviasi perubahan posisi adalah sebesar 1,48 mm (tabel 5).

Analisis mengenai nilai amplitudo yang ditampilkan instrumen berbasis ultrasonik dikorelasikan dengan *MotionView*™ menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi 0,824 dan nilai p=0,000. Kekuatan korelasi 0,824 menunjukkan adanya korelasi yang sangat kuat antara kedua alat ukur dalam menunjukkan amplitudo gerak dinding dada, dengan tingkat kemaknaan yang tinggi.

Tabel 7. menerangkan rerata selisih pengukuran antara kedua instrumen pengukuran. Dari tabel ditunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara kedua alat ukur dengan rata-rata perbedaan sebesar 1,15 mm, dengan simpangan deviasi 2,06 mm.

Analisis mengenai nilai dari keseluruhan 1987 pasang titik korelasi, dari pengukuran yang ditampilkan instrumen berbasis ultrasonik dikorelasikan dengan

Tabel 4. Perbedaan posisi inspirasi saat pernafasan biasa (intra dan antar fraksi)

No.	Fraksi ke	Ins 1	Ins 2	Ins 3	Ins 4	Ins 5	Ins 6	Ins 7	Mean	SD intra-fx	SD mean antar-fx
1	Fraksi 1	53,35	51,80	53,35	52,8	54,39	47,14		52,14	2,59	2,19
	Fraksi 2	54,59	56,14	55,62	57,18	50,96			54,90	2,39	
	Fraksi 3	56,28	55,78	56,28	57,32	56,28	56,8		56,46	0,53	
2	Fraksi 1	47,14	48,17	48,17	48,17	47,14	47,14		47,66	0,56	2,45
	Fraksi 2	48,74	49,78	47,71	47,71	47,71	48,74	47,71	48,30	0,81	
	Fraksi 3	45,61	45,10	44,06	44,06	43,54	46,13	37,84	43,76	2,77	
3	Fraksi 1	50,76	49,73	52,84	52,84	51,80	47,66		50,94	2,01	3,20
	Fraksi 2	41,44	45,07	47,14	48,18	41,96			44,76	3,01	
	Fraksi 3	42,98	44,53	46,6	49,71	48,67	46,08		46,43	2,51	
4	Fraksi 1	32,87	33,91	35,46					34,08	1,30	2,28
	Fraksi 2	31,08	30,56	26,94					29,53	2,26	
	Fraksi 3	31,43	33,51	29,88					31,61	1,82	
5	Fraksi 1	48,17	47,66	52,32	56,48	54,39	53,87		52,15	3,54	1,91
	Fraksi 2	51,20	55,80	48,50	39,20				48,68	7,00	
	Fraksi 3	47,50	49,00	45,90	45,40	57,30			49,02	4,84	
6	Fraksi 1	51,8	52,84	55,43	55,94	48,69			52,94	2,94	2,05
	Fraksi 2	53,35	55,43	56,98	57,5				55,82	1,86	
	Fraksi 3	49,90	53,00	52,50	52,00				51,85	1,36	
7	Fraksi 1	26,94	27,45	27,45	27,46	20,20			25,90	3,19	1,13
	Fraksi 2	29,10	28,60	29,10	29,60	30,10	22,40		28,15	2,86	
	Fraksi 3	28,08	28,60	29,10	22,89				27,17	2,88	
8	Fraksi 1	49,21	50,76	50,76	48,69				49,86	1,07	2,55
	Fraksi 2	53,35	54,39	56,46	51,80				54,00	1,96	
	Fraksi 3	52,84	54,39	53,87	55,94	55,43			54,49	1,24	
9	Fraksi 1	49,40							49,40		2,94
	Fraksi 2	54,91	53,87						54,39	0,74	
	Fraksi 3	45,58	52,84						49,21	5,13	
								Mean	**SD**	**2,43**	**2,30**

MotionView™ menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi 0,97 dan nilai p=0,000. Kekuatan korelasi 0,97 menunjukkan adanya korelasi yang sangat kuat antara kedua alat ukur tersebut, dengan tingkat kemaknaan yang tinggi (tabel 8).

Tabel 5. Perbedaan posisi ekspirasi saat pernafasan biasa (intra dan antar fraksi)

No.	Fraksi ke	Eks 1	Eks 2	Eks 3	Eks 4	Eks 5	Eks 6	Eks 7	Eks 8	Mean	SD in-tra-fx	SD mean antar-fx
1	Fraksi 1	59,05	58,02	58,02	59,00	58,02	58,02			58,36	0,52	1,43
	Fraksi 2	60,80	60,80	60,28	60,28	59,77				60,39	0,43	
	Fraksi 3	61,98	61,98	60,94	61,46	60,94	59,39			61,12	0,96	
2	Fraksi 1	54,39	53,87	54,39	54,39	54,39	54,91			54,39	0,33	0,99
	Fraksi 2	53,4	53,4	53,92	53,4	53,92	53,40	51,33	56,51	53,25	0,88	
	Fraksi 3	53,9	52,87	52,87	52,35	52,35	52,35	50,28	52,87	52,42	1,09	
3	Fraksi 1	57,50	56,46	58,02	58,53	57,50	58,53			57,76	0,78	2,87
	Fraksi 2	51,28	51,28	51,8	53,35	52,84				52,11	0,94	
	Fraksi 3	52,30	53,34	53,34	54,37	55,41	55,41			54,03	1,25	
4	Fraksi 1	39,09	39,61	39,61	39,69					39,50	0,28	1,73
	Fraksi 2	38,33	39,37	35,74						37,81	1,87	
	Fraksi 3	41,28	41,80	40,76						41,28	0,52	
5	Fraksi 1	59,57	60,09	60,61	60,61	60,61	61,64	61,12		60,61	0,67	0,54
	Fraksi 2	61,50	60,90	60,40	55,30					59,53	2,85	
	Fraksi 3	60,4	59,90	59,90	59,90	59,90				60,00	0,22	
6	Fraksi 1	60,61	62,16	62,68	62,16	59,57				61,44	1,30	1,43
	Fraksi 2	63,20	63,71	64,23	63,71	63,20				63,61	0,43	
	Fraksi 3	59,20	61,30	61,30	61,80					60,90	1,15	
7	Fraksi 1	34,20	35,75	35,75	35,23	34,19				35,02	0,79	0,28
	Fraksi 2	34,80	34,30	35,80	35,80	35,80	34,80			35,22	0,66	
	Fraksi 3	36,88	34,80	35,32	35,32					35,58	0,90	
8	Fraksi 1	57,50	58,53	58,02	59,05	61,12				58,84	1,40	2,99
	Fraksi 2	62,68	64,68	64,23	64,75					64,09	0,96	
	Fraksi 3	61,12	62,68	64,23	63,71	62,68	69,41			63,97	2,87	
9	Fraksi 1	57,10	57,70							57,42		1,08
	Fraksi 2	62,16	59,57	56,98						59,57	2,59	
	Fraksi 3	57,50	59,05	59,05						58,53	0,89	
									Mean	**SD**	**1,06**	**1,48**

Tabel 6. Korelasi antara amplitudo yang ditampilkan oleh instrumen berbasis ultrasonik dengan *MotionView*™

		Amplitudo US	Amplitudo MV
Amplitudo US	Koefisien Korelasi	1,000	0,824
	p	-	0,000
Amplitudo MV	Koefisien Korelasi	0,824	1,000
	p	0,000	-

Tabel 7. Analisis selisih pengukuran pada instrumen berbasis ultrasonik dan *MotionView*™ pada seluruh sampling

No.		Nilai (mm)
1.	Mean	1,152
2.	95% Interval kepercayaan	
	Bawah:	0,973
	Atas:	1,332
3.	Median	1,020
4.	Simpangan Deviasi	2,066
5.	Minimum	4,700
6.	Maksimum	8,910

Tabel 8. Korelasi antara keseluruhan pengukuran yang ditampilkan oleh instrumen berbasis ultrasonik dengan *MotionView™*

		Pengukuran US	Pengukuran MV
Pengukuran US	Koefisien Korelasi	1,000	0,97
	p	-	0,000
	N	1987	1987
Pengukuran MV	Koefisien Korelasi	0,97	1,000
	p	0,000	-
	N	1987	1987

Diskusi

Perubahan posisi karena pergerakan yang terjadi secara fisiologis seperti pernafasan, menyebabkan faktor ketidakpastian pada saat perencanaan penyinaran menjadi bertambah. Keadaan ini dapat diminimalkan dengan memantau gerak pernafasan baik secara langsung maupun menggunakan *surrogate marker* sehingga besar pergerakan tersebut menjadi parameter yang terukur atau terkendali.

Salah satu *surrogate marker* yang paling lazim digunakan adalah marker dinding dada sebagai penanda pergerakan dan fase pernafasan pasien. Naik atau turunnya dinding dada diharapkan berkorelasi dengan pergerakan tumor sehingga penyinaran dapat diberikan pada ambang posisi dinding dada tertentu

Studi oleh Nøttrup dkk.[6] memaparkan mengenai evaluasi variasi dalam *free-uncoached breathing* (pernafasan biasa tanpa panduan) pada pasien dengan kanker paru, serta memisahkan secara khusus mengenai variasi intra dan antar / inter-fraksi. Studi ini menggunakan *Real-time Position Management* (RPM) Varian. Studi ini menemukan variasi intrafraksi pada keadaan ekspirasi dengan rata-rata 1,6 mm (*range* 0,8-2,5 mm); lamanya pengamatan intra-fraksi dilakukan selama kurang-lebih 100 detik. Hasil ini sesuai dengan yang diperoleh pada penelitian ini, dimana variasi ekspirasi intrafraksi adalah sebesar 1,60 mm pada ekspirasi dalam, dan sebesar 1,06 mm pada ekspirasi biasa. Pada studi tersebut pengamatan inter-fraksi memperoleh perbedaan variasi yang besar dengan median 14,8 mm, nilai ini jauh lebih besar dibandingkan dengan variasi yang diperoleh pada penelitian ini yaitu sebesar 1,48 mm.

Penelitian lain oleh Hugo dkk., memaparkan nilai variasi inter-fraksi sebesar 4,97 mm hasil ini juga lebih besar dibandingkan nilai variasi inter-fraksi yang diperoleh dalam peneltian ini. Hal ini dapat terjadi karena pada penelitian ini, kami melakukan *audio-coaching* (panduan melalui suara) untuk mengarahkan pasien saat sebelum pengambilan data, dan pada saat pengambilan data dilakukan; selain itu, peneltian oleh Nøttrup dkk.,[6] memantau sebanyak 30 fraksi dan pada studi tersebut peneliti juga menjelaskan adanya kesalahan pemposisian pasien pada meja dan set-up saat memberikan *tattoo* pada kulit pasien, di mana hal ini bisa dipengaruhi oleh penurunan berat badan selama penyinaran.

Panduan (*coaching)* yang diberikan melalui suara berperan terutama dalam menstabilkan frekuensi pernafasan, sedangkan panduan secara visual selain dapat menstabilkan frekuensi pernafasan juga dapat menstabilkan amplitudo karena dapat menampilkan *threshold* yang telah disepakati. Cradenley dkk.[7] mengemukakan pentingnya panduan visual untuk meningkatkan reprodusibilitas posisi dinding dada maupun posisi internal organ pada saat *deep inspiration breath-hold* dengan *RPM System*. Penelitian oleh Baba dkk.[8] juga menyimpulkan keuntungan penggunaan *gating* bersama dengan panduan audio-visual mengurangi *internal movement* dengan *mean* sebesar 37,6% (rentang 16-60%) dibandingkan dengan *free-breathing*.

George dkk.[9] mengemukakan bahwa walaupun dilakukan dengan sistem *gating*, masih terdapat pergerakan residual (*residual motion)* karena tidak konsistennya fase pernafasan pasien. Penelitian ini menunjukkan panduan audio-visual memberikan keuntungan lebih besar dibandingkan panduan suara saja secara signifikan; dan panduan tersebut meningkatkan reprodusibilitas intra-maupun inter-fraksi, sehingga dapat mengurangi variabilitas pergerakan residual.

Variasi posisi dinding dada pada saat inspirasi dalam maupun inspirasi biasa cenderung lebih besar

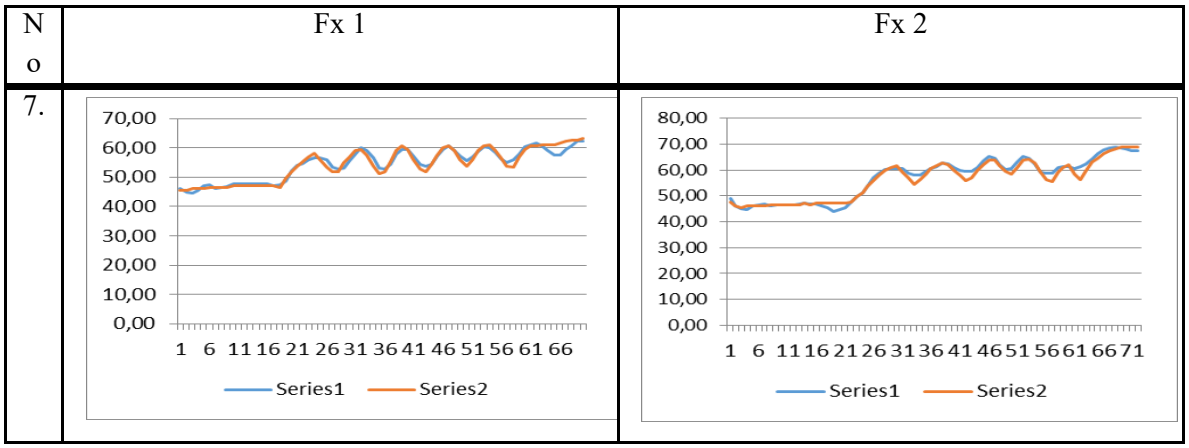
dibandingkan dengan pada saat ekspirasi. Pada penelitian ini diperoleh variasi intra dan inter-fraksi pada saat inspirasi biasa sebesar ±2,43 mm dan ±2,30 mm; sementara pada inspirasi dalam diperoleh variasi ±2,11 mm. Hal ini sesuai dengan studi oleh Vedam dkk.[10] yang memaparkan bahwa simpangan deviasi pada saat inspirasi cenderung lebih besar dari saat ekspirasi, sehingga penggunaan *gating* pernafasan pada saat ekspirasi dikatakan lebih reprodusibel dibandingkan pada saat inspirasi.

Performa instrumen monitoring pernafasan berbasiskan ultrasonik dapat ditunjukkan dengan nilai korelasi terhadap pembanding standar (*MotionView™)* dalam hal menentukan amplitudo maupun dalam keseluruhan titik pengukuran. Nilai korelasi yang ditunjukkan dalam menentukan amplitudo berkorelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat kuat yakni sebesar 0,82 (p=0,00); sedangkan nilai korelasi yang ditunjukkan dalam menentukan setiap titik pengukuran juga berkorelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat kuat yakni sebesar 0,97 (p=0,00).

Lu dkk.[11] melakukan penelitian yang membandingkan korelasi antara perubahan paru-paru saat bernafas yang dipantau dengan 4D-CT sebagai acuan, dan dikorelasikan dengan nilai yang diperoleh dari pergerakan dinding *thoraco-abdominal* yang diamati oleh *RPM varian*. Penelitian ini merekrut 5 pasien dengan penyinaran di area toraks dan abdomen. Penelitian ini menunjukkan korelasi antara perubahan volume paru yang teramati dengan 4D-CT scan dengan perubahan tinggi dinding *thoraco-abdominal* dengan kekuatan korelasi sebesar 0,96-0,99 (sangat kuat). Pada penelitian ini, walaupun didapati adanya korelasi sangat kuat, penulis mendapati ketepatan secara individual nilai yang dihasilkan memiliki resolusi sedang yakni sebesar 1,1 mm dengan deviasi sebesar ±2 mm. Hal ini menunjukkan bahwa dalam menggambarkan pergerakan dinding dada, instrumen monitoring berbasiskan ultrasonik dapat mememberikan gambaran fase secara akurat, dengan toleransi terhadap titik perubahan terhadap posisi dinding dada sebesar 1,1 mm (±2 mm).

Instrumen yang dicoba pada penelitian ini menggunakan *delay time* antar pengukuran dengan jarak 50 us, dan menghasilkan 960 kali pengukuran per detik. Nilai yang diperoleh kemudian dilakukan "*filtering*" dengan menghitung rerata dari setiap 40 nilai pengukuran, sehingga nilai yang muncul pada grafik diperoleh dengan *sampling rate* setiap 0,04 detik. Nilai ini masih dapat ditingkatkan apabila kapasitas *clock time* dapat ditingkatkan dan kapasitas komputer dalam menangkap data juga memadahi. Peneliti telah mencoba untuk meningkatkan mekanisme *filtering* secara optimal, dengan cara mengganti komputer yang dipakai dengan spesifikasi yang lebih baik dan memperpendek *delay time* menjadi 10 us, dan rerata yang dihitung dilipat gandakan menjadi 100 nilai pengukuran. Hal ini menghasilkan *sampling rate* pada grafik setiap 0,011 detik.

Hasil dari modifikasi ini dicobakan pada 1 sampel, dan didapatkan gambaran seperti pada gambar 1. Pada perhitungan nilai korelasi, diperoleh nilai korelasi positif dengan kekuatan 0,96. Nilai simpangan deviasi juga berkurang dari ±2 mm menjadi ±1,3 mm. Modifikasi ini masih dapat dikaji lagi dengan menggunakan algoritma penyaringan / *filtering* yang lebih kompleks.



Gambar 1. Grafik fase pernafasan pada sampel dengan metode penyaringan modifikasi.

Kesimpulan dan Saran

Terdapat perbedaan posisi dinding dada pada saat inspirasi dalam, inspirasi biasa dan ekspirasi biasa, baik pada pengamatan intra maupun inter-fraksi. Untuk mengurangi perbedaan posisi dinding dada pada intra maupun inter-fraksi dapat dilakukan usaha untuk memberikan *feed-back* pada pasien, agar pasien mengetahui ambang / *threshold* yang diberikan, sehingga besarnya pergerakan posisi dinding dada menjadi lebih terkontrol.

Penelitian pertama untuk menguji kinerja alat monitoring pergerakan nafas, menunjukkan bahwa dalam uji korelasi dalam hal amplitudo gerakan dinding dada, hasil yang diperoleh dengan instrumen pengukuran berbasiskan ultrasonik menunjukkan arah korelasi positif, dengan kekuatan korelasi sangat kuat terhadap pengukuran sebenarnya. Dalam uji korelasi terhadap seluruh titik pengukuran secara keseluruhan, instrumen pengukuran berbasiskan ultrasonik menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat kuat. Ketepatan resolusi yang dapat dicapai oleh instrumen berbasiskan ultrasonik adalah sebesar 1,1 mm dengan simpangan deviasi ±2 mm.

Untuk mengembangkan lagi potensi instrument berbasiskan ultrasonik untuk memonitor siklus pernafasan secara presisi, dapat dilakukan penelitian lain menggunakan sensor lain yang memiliki *grade industry*, melakukan multiplikasi jumlah sensor, dan mengganti algoritma *filtering* yang lebih sempurna. Perlu juga dilakukan penelitian lanjutan untuk menyempurnakan *interfacing* maupun ketepatan pengukuran dengan ketersediaan dana yang lebih mencukupi dan tenaga professional yang lebih memadahi, sekaligus dengan pengulangan fraksi yang lebih banyak /panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perez CA, editor. Principle and practice of Radiation Oncology. 5 ed. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. I Jacobs JV, P Scalliet. Influence of respiration on calculation and delivery of the prescribed dose in external radiotherapy. Radiother Oncol 1996;39:121-8
3. Wojtowicz L. Benefits, disadvantages, and challanges of respiratory gating used to treat left sided breast cancer patients receiving radiotherapy [internet]. Wisconsin: Graduate School Univesity of Wisconsin-La Crosse;2012 [Cited July 2013]. Available from: http://www.uwlax.edu/uploadedFiles/Academics/Graduate_Programs/Medical_Dosimetry/Wojtowicz.pdf
4. Coen W H, BC John Cho, Eugene Damen. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. Radiother Oncol 2002;62:161-71.
5. Ann B, Jane Dobbs, Stephen Morris, editor. Practical radiotherapy planning. 4 ed. Italy: Hodder Arnold; 2009..
6. Nottrup JT KS, Perdesen AN. Intra- and interfraction breathing variation during curative radiotherapy for lung cancer. Radiother Oncol 2007;84:40-8.
7. Crandley E.F. PWR, M.M. Morris Efficiency and accuracy of goggle-based visual feedback for voluntary deep inspiration brath hold (DIBH) radiation therapy of the left breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84(3):S255
8. Baba F SY, Matsui T. Abstract. Clinical experience with respiratory gated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung tumors using audio coaching. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84(3):S252-53.
9. Rohnini George TDC, Sastry S.V. Audio-visual biofeedback for respiratory gated radiotherapy: impact of audio instruction and audio-visual biofeedback on respiratory gated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(3):924-33.
10. Vedam S, Keall, PJ, Kini, VR, Mohan, R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. Med Phys 2001;28(10):2139-46.
11. Lu W, Daniel AL, Parag JP, . Comparison of spirometry and abdominal height as four-dimensional computed tomography metrics in lung. Med Phys. 2005;32(7):2351-7.

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society

Penelitian Ilmiah

PENGARUH KADAR *MALONDIALDEHYDE* DAN AKTIVITAS ANTIOKSIDAN ENZIMATIK *CATALASE* TERHADAP TOKSISITAS AKUT RADIASI PADA KANKER SERVIKS STADIUM LANJUT LOKAL

Rima Novirianthy, Sri Mutya Sekarutami

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima April 2015
- Disetujui Mei 2015

Alamat Korespondensi:

dr. Rima Novirianthy, Sp.Onk Rad

E-mail: rima.novirianthy@gmail.com

Abstrak / Abstract

Toksisitas akut radiasi merupakan suatu proses yang diawali dengan kerusakan sel normal. *Malondialdehyde* (MDA) merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid yang merupakan biomarker stres oksidatif. *Catalase* (CAT) adalah antioksidan enzimatik yang mengkatalisis H2O2 menjadi air dan oksigen. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah kadar MDA dan aktivitas CAT dapat dijadikan prediktor derajat toksisitas akut radiasi pada kanker serviks stadium lanjut lokal. Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif terhadap 30 pasien kanker serviks stadium lanjut lokal yang memenuhi kriteria inklusi di Departemen Radioterapi RS Cipto Mangunkusumo dari Juli sampai September 2013. Pemeriksaan kadar MDA dan aktivitas CAT dilakukan sebelum radiasi dan fraksi ke-15 dengan menggunakan spektrofotometer. Derajat toksisitas akut radiasi dinilai tiap minggunya selama radiasi eksterna dan diklasifikasikan berdasarkan kriteria RTOG. Didapatkan rerata kadar MDA serum sebesar 7,6 +/- 1,2 nmol/mL, dan median aktivitas CAT sebesar 0,95 (0,80 – 1,36) U/mL. Pasca 15 kali radiasi eksterna didapatkan peningkatan kadar MDA serum menjadi 9,5 +/- 1,9 nmol/mL ($p<0,001$) dan penurunan aktivitas CAT menjadi 0,82 (0,71 – 0,96) ($p<0,001$). Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar MDA dan aktivitas CAT awal serta perubahannya terhadap kejadian toksisitas akut radiasi ($p>0,05$). Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa radiasi maupun kemoradiasi terbukti menyebabkan peningkatan kadar MDA dan penurunan aktivitas CAT pada kanker serviks stadium lanjut lokal, akan tetapi kadar MDA dan aktivitas CAT tidak dapat menjadi prediktor terhadap toksisitas akut radiasi.

Kata kunci : *catalase,* kanker serviks, *malondialdehyde,* toksisitas akut radiasi

Acute radiation toxicity was a process which caused by irradiation and initiated by normal cell damage. Malondialdehyde (MDA) is the end product of lipid peroxidation, and is usually used as a biomarker to assess oxidative stress. Catalase (CAT) is an enzymatic antioxidant that catalyzes H2O2 into water and oxygen. The purpose of this study was to determine whether the levels of MDA and CAT activity can be used as a predictor of acute radiation toxicity in locally advanced cervical cancer. This is a prospective cohort study to 30 locally advanced cervical cancer patients who meet the inclusion criteria in the Radiotherapy Department of Cipto Mangunkusumo Hospital from July to September 2013. We measure MDA level and CAT activity before irradiation and on 15th fractions using sphectrophotometry. Degree of acute radiation toxicity assessed every week during external beam radiotherapy using RTOG criteria. The mean of serum MDA levels is 7.6 + / - 1.2 nmol /mL, and the median of CAT activity is 0.95 (0.80 to 1.36) U /mL. We found elevated of serum MDA level to 9.5 +/ - 1.9 nmol /mL (p <0.001) and CAT activity decreased to 0.82 (0.71 to 0.96) U /mL (p <0.001) on the 15th fraction of external beam irradiation. No statistically significant relationship is found between MDA level and CAT activity pre irradiation and its changes to the incidence of acuteradiation toxicity. This study showed that radiation or chemoradiation shown to cause an increase in MDA levels and decrease of CAT activity in locally advanced cervical cancer patients, but MDA levels and CAT activity cannot be a predictor of acute radiation toxicity

***Keywords**: acute radiation toxicity, catalase, cervical cancer, malondialdehyde*

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Kanker serviks adalah keganasan yang ketiga paling sering didiagnosis dan penyebab utama keempat kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia, dengan insidens yang tinggi pada status sosial ekonomi yang rendah yang banyak dijumpai pada negara berkembang seperti Indonesia.[1]

Pada karsinogenesis, terjadi produksi radikal bebas yang berlebihan. Radikal bebas menyebabkan kerusakan sel baik secara langsung maupun melalui metabolit reaktifnya. Dalam kondisi ideal, terdapat mekanisme pertahanan dari antioksidan untuk mengimbangi aktivitas radikal bebas tersebut, seperti antioksidan enzimatik *catalase* (CAT). Radikal bebas juga menginduksi peroksidasi lipid yang mengarah kepada kerusakan membran sel. Produk akhir peroksidasi lipid yang dapat menjadi indikator stres oksidatif adalah *Malondialdehyde* (MDA).[2-4]

Radiasi atau kemoradiasi merupakan modalitas terpilih untuk kanker serviks stadium lanjut lokal. Radiasi bekerja melalui dua aksi, yaitu secara langsung dan tidak langsung. Aksi langsung yaitu radiasi secara langsung merusak molekul DNA pada jaringan target, sedangkan aksi tidak langsung melalui pembentukan radikal bebas melalui interaksi radiasi dengan molekul air yang merupakan komponen utama tubuh. Interaksi radikal bebas ini menyebabkan kerusakan sel, bukan hanya sel tumor namun juga mengancam integritas dan kelangsungan hidup sel normal sekitarnya, memberikan resiko cedera pada jaringan normal (toksisitas radiasi). Kemoterapi seperti kelompok *cisplatin-based* juga menghasilkan pembentukan radikal bebas melalui sistem *monooxygenase* microsomal hati, *xanthin oxidase* dan reaksi Fenton dan Haber-Weiss.[5-10]

Beberapa studi telah menunjukkan stres okidatif berupa peningkatan peroksidasi lipid dan penurunan aktivitas antioksidan enzimatik pada kanker serviks. Keadaan ini bisa mengalami perubahan dengan adanya pemberian terapi radiasi dan kemoradiasi. Namun bagaimana pengaruhnya dengan toksisitas akut radiasi masih belum jelas. Penelitian ini menganalisis kadar MDA yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid dan aktivitas CAT yang mewakili status antioksidan pada pasien kanker serviks stadium lanjut lokal yang menjalani terapi radiasi serta bagaimana pengaruhnya terhadap toksisitas akut radiasi.[11-17]

Tinjauan Teoritis

Kanker serviks adalah kanker primer dari serviks (kanalis servikalis dan atau porsio).[17] Di Indonesia sendiri, kanker serviks merupakan kanker ketiga terbanyak pada wanita setelah kanker payudara dan kolorektal dengan perkiraan insiden 8,8% (137.628) serta kematian 2,6% (7.493).[18-19] Radioterapi merupakan tatalaksana utama kanker serviks stadium lanjut lokal. Pemberian radiasi lengkap yaitu radiasi eksterna dilanjutkan brakiterapi intrakaviter.[2,17,19-21]

Radiasi pengion menyebabkan kerusakan sel melalui dua cara, aksi langsung dan tidak langsung. Radiasi menyalurkan energi secara langsung kepada atom yang menyusun DNA, mengubah struktur kimianya dan menyebabkan malfungsi sel maupun kematian sel. Sedangkan aksi tidak langsung melalui radiolisis air menjadi radikal bebas. Radikal bebas dan metabolit reaktifnya bersifat merusak.[22,23]

Terapi radiasi dapat menyebabkan hilangnya fungsi jaringan normal, berkaitan dengan hilangnya aktivitas proliferatif sel punca atau akibat kerusakan pada sel yang lebih matur dan/atau akibat kerusakan pada stroma dan vaskuler.[9,23] Inflamasi yang diinduksi oleh radiasi serta pembentukan spesies oksigen reaktif (SOR) diduga berperan penting dalam respon jaringan normal terhadap kerusakan akibat radiasi.[24] Efek radiasi terhadap jaringan normal dikelompokkan menjadi respon awal (toksisitas akut) dan respon lambat (toksisitas kronik).[9,23] Toksisitas jaringan normal akibat radiasi juga dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah pertahanan antioksidan endogen.[22]

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki sebuah elektron yang tidak berpasangan di orbit luarnya (*unpaired electron*) dan memiliki reaktivitas tinggi serta kecenderungan membentuk radikal yang baru sehingga terjadi reaksi rantai (*chain reaction*) dan akan berhenti apabila dapat diredam (*quenched*) oleh antioksidan.[2-4] Metabolit oksigen utama yang dihasilkan melalui reduksi satu elektron adalah Spesies Oksigen Reaktif (SOR) yang terdiri dari superoksida ($O2^-$), radikal bebas hidroksil (OH^-), hidrogen peroksida (H2O2), serta radikal peroksil ($RCOO^-$).[2,4]

Produk intermediat reaktif yang dihasilkan oleh stres oksidatif, juga dapat mengubah lapisan membran sel dan menyebabkan peroksidasi lipid dari asam lemak

tak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acids/*PUFA) melalui pembentukan radikal lipoperoksil (LOO•). Produk *"breakdown"* peroksida lipid dapat menjadi *"oxidative stress second messengers",* karena waktu paruhnya yang lebih panjang dan kemampuannya untuk mengalami difusi dari tempat terbentuknya jika dibandingkan radikal bebas. Produk *"breakdown"* ini kebanyakan adalah aldehid, seperti *malondialdehyde, hexanal, 4-hydroxynonenal*, atau acrolein yang merupakan komponen yang paling reaktif.[25]

Malondialdehyde (MDA) sebagai produk akhir dari peroksidasi lipid, adalah penanda yang baik dari kerusakan yang dimediasi radikal bebas dan stres oksidatif. Pengukuran MDA telah digunakan sebagai indikator peroksidasi lipid.[3] Pengukuran kadar MDA serum dapat dilakukan melalui beberapa cara, salah satunya adalah dengan metode *thiobarbituric acid-reactive subtance* (TBARS). Dasar pemeriksaan adalah reaksi spektrofotometrik sederhana. Namun uji TBARS kurang spesifik uji ini juga mengukur produk aldehid lainnya termasuk produk nonvolatil yang terjadi akibat panas yang ditimbulkan pada saat pengukuran.[3] Dillioglulil dkk.[27] melaporkan korelasi kuat antara kadar MDA dalam serum dengan MDA pada jaringan kanker prostat dan signifikan secara statistik. Hal yang serupa juga dilaporkan di kanker payudara, sehingga MDA serum dapat menggambarkan kadar MDA di jaringan.[28]

Mekanisme pertahanan sel terhadap SOR meliputi antioksidan *scavenger*, seperti askorbat, glutation dan tioredoksin, dan enzim antioksidan seperti *superoxide dismuthase*, *catalase*, *glutathione peroxidase* dan *thioredoxin reductase.*[2,10] *Catalase* (CAT) adalah protein heme yang mengkatalisis reaksi detoksifikasi hidrogen peroksida.[10,28-29] Adapun prinsip pengukuran aktivitas *catalase* dapat dilakukan dengan mengukur secara langsung melalui degradasi H2O2 oleh *catalase* dengan menggunakan *redox dye.* Deteksi bisa dilakukan secara *colorimetric* dengan menggunakan spektrofotometer maupun secara *fluorometric*.[28]

Bukti-bukti menunjukkan bahwa SOR terlibat dalam karsinogenesis pada manusia. Kadar SOR yang tinggi terlihat pada kebanyakan sel kanker. Produksi SOR melebihi mekanisme pertahanan antioksidan sel, menyebabkan terjadinya kerusakan sel.[10] Dibandingkan sel normal, sel kanker memiliki kadar SOR yang lebih tinggi, dan hal ini penting dalam inisiasi keganasan dan progresi kanker.[2]

Istilah stress oksidatif digunakan untuk menggambarkan ketidakseimbangan pasangan redoks.[2] Berbagai bukti eksperimental menunjukkan terjadi perubahan status oksidan dan antioksidan pada keganasan. Pada pasien keganasan kepala leher terdapat peningkatan kerusakan yang dimediasi oleh radikal bebas (stres oksidatif) dan ditemukan pada keadaan lebih lanjut menjadi lebih buruk selama radiasi karena terjadi ledakan SOR selama radiasi.[36] Salzman dkk.[30] melaporkan MDA dan parameter stres oksidatif lain dapat digunakan sebagai *oncomarker* pada keganasan kepala leher.

Pada kanker, terjadi produksi berlebihan dari radikal bebas. *Catalase*, *peroxidase* dan SOD berperan sebagai enzim *'scavenging'*, menghancurkan radikal bebas dan H2O2. Terjadinya penurunan tajam aktivitas *catalase* dimungkinkan karena akumulasi H2O2 yang banyak. Hal ini berperan dalam reaksi degradatif jaringan termasuk kerusakan membran melalui peroksidasi lipid. Toksisitas radiasi menyebabkan defisiensi enzim antioksidan, sehingga sistem menjadi tidak efisien untuk mengatasi serangan radikal bebas. Inhibitor enzim tersebut kemungkinan diproduksi oleh tumor itu sendiri, dan kemudian mengganggu efisiensi enzim.[32]

Aktivitas antioksidan enzimatik seperti SOD, *catalase*, *Glutathione Peroxidase*, *Glutathione Reductase*, *Glutathione Serum Transferase* dan G6PDH menurun secara signifikan pada pasien kanker rongga mulut yang diradiasi.[32]

Chrons dkk.[33] menemukan peningkatan stres oksidatif pada kanker paru. Hal ini menunjukkan bahwa respon antioksidan dapat menjadi sebuah mekanisme protektif melawan produksi SOR, dimana kerusakan sel akibat radiasi menyebabkan pelepasan substansi antioksidan intraseluler. Namun peroksidasi lipid tidak terjadi setelah radiasi. Hal serupa dilaporkan oleh Malathi dkk.[33] yang studinya menunjukkan pasca radioterapi terjadi pengurangan peroksidasi lipid dan perbaikan/ peningkatan status antioksidan pada keganasan kepala leher.

Penelitian Demirci dkk.[11] didapatkan pada pasien kanker serviks terjadi perubahan status antioksidan, namun tidak jelas apakah perubahan ini akibat proses karsinogenesis atau akibat paparan radiasi. Aktivitas *catalase* meningkat tinggi sebelum dan sesudah terapi

pada pasien kanker serviks. Level enzim kembali normal 6 bulan setelah terapi. Normalisasi aktivitas enzim ini menunjukkan efikasi terapi. Manoharan dkk.[15] melaporkan adanya peningkatan peroksidasi lipid dan pengurangan aktivitas antioksidan enzimatik pada eritrosit pasien kanker serviks.

Peningkatan SOR juga dapat diakibatkan pemberian kemoterapi, melalui sistem *monooxygenase* microsomal hati, meskipun mekanisme enzim lain seperti *xanthin oxidase* dan nonenzimatik yaitu reaksi Fenton dan Haber-Weiss juga berperan. Semua rejimen kemoterapi yang menginduksi apoptosis sel kanker akan menghasilkan radikal bebas. SOR yang dihasilkan dari cisplatin dapat meningkatkan peroksidasi lipid, yang mengganggu enzim dan protein struktural dan dan jalur apoptosis. Selain itu, cisplatin-induced apoptosis dapat melibatkan jalur inflamasi.[25]

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif untuk mengetahui status oksidan dan antioksidan serta pengaruhnya terhadap toksisitas akut radiasi pada pasien kanker serviks stadium lanjut lokal (stadium FIGO IIB hingga IIIB) yang menjalani terapi radiasi di Departemen Radioterapi RSUPN Cipto Mangunkusumo mulai dari bulan Juli sampai dengan September 2013. Sampel penelitian diambil secara konsekutif terhadap subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan ekslusi. Besar sampel dihitung berdasarkan prinsip *rule of thumb*, dimana 10 *event* mewakili satu prediktor/ variabel.

Pada studi ini terdapat tiga prediktor yang memprediksi kejadian toksisitas ringan (skor 0-1) sebesar 100%, sehingga jumlah sampel adalah 10 per variabel. Dengan demikian dari perhitungan diperlukan total sampel pada penelitian ini sebanyak 30 orang. Sampel dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kemoradiasi dan radiasi saja. Penentuan kemoradiasi atau radiasi saja berdasarkan surat rujukan dari Divisi Onkologi Obgin. Subjek penelitian akan mendapatkan terapi radiasi standar. Pengambilan darah vena untuk pemeriksaan MDA dan CAT dilakukan sebelum dimulai terapi radiasi dan setelah menjalani radiasi fraksi ke-15. Darah vena diambil sebanyak 5 ml, lalu dimasukkan ke dalam tabung ependorf, disentrifugasi pada 3000 rpm selama 15 menit dengan suhu ruangan. Serum yang terpisah dari sel darah merah selanjutnya digunakan untuk pemeriksaan MDA dan CAT. Sampel serum disimpan dalam nitrogen cair dengan suhu -80 °C di Laboratorium Departemen Radioterapi RSUPN-CM.

Kadar MDA diukur dari sampel darah vena yang diambil pada saat sebelum radiasi dan pada fraksi ke-15 radiasi eksterna. Prinsip pemeriksaan ini berdasarkan reaksi dari *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* (TBARS) dengan *thiobarbituric acid* (TBA) dalam serum yang menghasilkan warna merah muda dengan menggunakan *QuantiChrom TBARS Assay Kit (DTBA -100, Bioassays).* Pembacaan spektrofotometri dilakukan pada panjang gelombang 535 nm. Intensitas warna yang dihasilkan bersifat proporsional secara langsung dengan konsentrasi TBARS pada serum. Pemeriksaan kadar MDA serum dilakukan di Laboratorium Departemen Radioterapi RSUPN-CM dan Laboratorium Terpadu FKUI.

Aktivitas *catalase* serum diukur dari sampel darah vena yang diambil pada saat sebelum radiasi dan pada fraksi ke-15 radiasi eksterna. Prinsip pemeriksaan ini adalah reaksi redoks dimana H2O2 dipecah (degradasi) akibat adanya enzim c*atalase* yang ditandai dengan perubahan warna. Pemeriksaan ini menggunakan *EnzyChrom Catalase Assay Kit (ECAT-100, Bioassays).* Pembacaan spektrofotometri dilakukan pada panjang gelombang 570nm. Pemeriksaan aktivitas *catalase* dilakukan di Laboratorium Departemen Radioterapi RSUPN-CM dan Laboratorium

Penilaian toksisitas akut dinilai secara periodik tiap minggunya selama radiasi eksterna. Toksisitas akut radiasi dinilai berdasarkan kriteria RTOG.

Hasil Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan 30 subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Stadium kanker serviks yang menjadi sampel penelitian ini adalah stadium IIB – IIIB berdasarkan kriteria FIGO. Pada penelitian ini modalitas terapi yang diberikan meliputi kemoradiasi 10 (33,4%) dan radiasi saja 20 (66,6%). Seluruh subyek penelitian diradiasi dengan teknik *whole pelvic* AP-PA. Profil lengkap karakteristik pasien dan faktor risiko disajikan secara lengkap pada tabel 1 dan tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik pasien

Karakteristik		n (30)	%
Kelompok umur			
	< 30 thn	1	3,3
	30 - 39 thn	5	16,7
	40- 49 thn	7	23,3
	50 – 59 thn	16	53,3
	≥ 60 thn	1	3,3
Stadium FIGO			
	Stadium II-B	9	30,0
	Stadium III-B	21	70,0
Jenis Histopatologi			
	KSS	23	76,7
	Adenokarsinoma	4	13,3
Adenoskuamosa		2	6,7
	Neuroendokrin	1	3,3
Diferensiasi			
	Baik	7	23,3
	Sedang	17	56,7
	Buruk	6	20,0
Jenis Terapi			
	Kemoradiasi	10	33,3
	Radiasi saja	20	66,7
Kemoterapi			
	1-2 kali	7	70,0
	>2 kali	3	30,0
Jenis Kemoterapi			
	Cisplatin weekly	5	50,0
	Cisplatin-ifosfomide	5	50,0
Jenis Pesawat Radiasi			
	Cobalt 60	16	53,3
	Linac	14	46,7

Tabel 2. Karakteristik faktor risiko

Karakteristik		n (30)	%
Status gizi subyek			
	Normo weight	9	30,0
	Over weight	21	70,0
Kontak seksual pertama			
	< 20 thn	22	73,3
	≥ 20 thn	8	26,7
Pernikahan			
	1 kali	23	76,7
	>1 kali	7	23,3
Paritas			
	1-2 anak	11	36,7
	>3 anak	19	63,3
Pekerjaan			
	IRT	23	76,7
	Wiraswasta	7	23,3

Tabel 3. Kadar MDA dan CAT pre radiasi dan pasca radiasi 15x

Parameter	Awal	Pasca15x	Nilai P
	Rerata / Median	Rerata / Median	
Kadat MDA	7,6 ± 1,2	9,5 ± 1,9	0,000
Aktivitas CAT*)	0,95 (0,80 – 1,36)	0,82 (0,71 – 0,96)	0,000

Data MDA memiliki sebaran normal, sehingga digunakan nilai rerata, sementara CAT memiliki sebaran data yang tidak normal sehingga digunakan nilai median. Pada tabel 3 dengan uji t berpasangan untuk kadar MDA didapatkan peningkatan rerata kadar MDA secara bermakna dari 7,6 +/- 1,2 nmol/ mLmenjadi 9,5 +/- 1,9 nmol/mL pada fraksi kelima-belas (p<0,001). Demikian pula terdapat penurunan aktivitas CAT yang bermakna pada fraksi kelimabelas dibandingkan aktivitas awal dari 0,95 (0,80 – 1,36) U/ mL menjadi 0,82 (0,71 –0,96) (p<0,001).

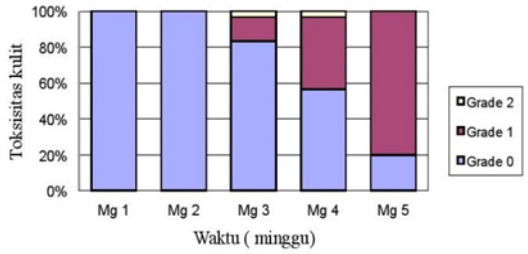
Pada gambar 1, 2, 3, dan 4 berturut-turut dapat dilihat derajat toksisitas akut berdasarkan kriteria RTOG yang terjadi pada kulit, gastrointestinal, traktus urinarius, dan hematologi selama radiasi.

Toksisitas kulit derajat 1 dijumpai pertama sekali pada minggu ketiga radiasi eksterna yaitu sebesar 13,3% dan terbanyak pada minggu kelima yaitu sebesar 80%. Toksisitas kulit derajat 2 mulai dijumpai pada minggu ketiga sebesar 3,3%.

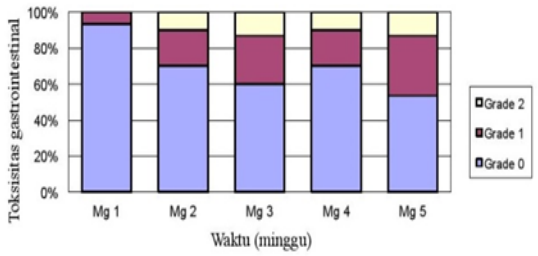
Toksisitas gastrointestinal derajat 1 sudah muncul di minggu pertama radiasi eksterna, yaitu sebesar 6,7%, dan terbanyak terjadi pada minggu kelima (33,3%). Toksisitas derajat 2 mulai terjadi pada minggu kedua (10%) dan terbanyak pada minggu kelima (13,3%).

Toksisitas traktus urinarius derajat 1 mulai muncul di minggu pertama (13,35) dan terbanyak pada minggu keempat (20%). Toksisitas derajat 2 terjadi pad minggu ke tiga 1 kasus (3,3%) dan minggu kelima 1 kasus (3,3%).

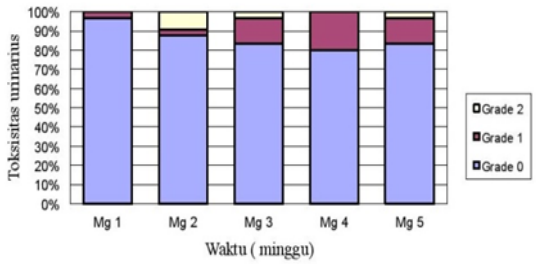
Gambar 1. Toksisitas akut kulit selama radiasi



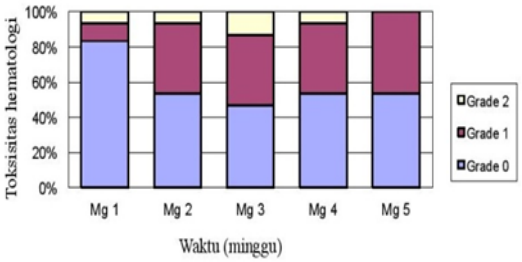
Gambar 2. Toksisitas akut gastrointestinal selama radiasi



Gambar 3. Toksisitas akut traktus urinarius selama radiasi



Gambar 4. Toksisitas akut hematologi selama radiasi



Toksisitas hematologi mulai terjadi sejak minggu pertama radiasi, dengan kejadian derajat 1 (10%) dan derajat 2 (6,7%). Hal ini sulit dibedakan apakah murni akibat toksisitas radiasi ataukah perjalanan penyakit (anemia karena perdarahan).

Pada keseluruhan organ yang diamati, tidakdijumpai toksisitas derajat 3 dan 4. Sehingga pada analisis statistik, peneliti mengelompokkan menjadi toksisitas negatif yang mewakili toksisitas derajat 0 dan toksisitas positif yang mewakili toksisitas derajat 1 dan 2.

Tabel 4 menunjukkan tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara antara kadar MDA awal dengan toksisitas akut kulit (p=0,771). Begitu juga tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara aktivitas CAT dengan toksisitas akut kulit (p=0,407).

Pada tabel 5 dapat dilihat analisa statistik antara kadar MDA awal dengan toksisitas akut gastrointestinal tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara keduanya (p=0,815). Begitu juga tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara aktivitas CAT dengan toksisitas akut gastrointestinal (p=0,472).

Tabel 6 menunjukkan analisa statistik antara kadar MDA awal dengan toksisitas akut traktus urinarius tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara keduanya (p=0,414). Begitu juga tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara aktivitas CAT dengan toksisitas akut traktus urinarius (p=0,752).

Tabel 7 menunjukkan analisa statistik antara kadar MDA awal dengan toksisitas akut hematologi tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara keduanya (p=0,260). Begitu juga tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara aktivitas CAT dengan toksisitas akut hematologi (p=0,614).

Tabel 4. Hubungan antara kadar MDA dan aktivitas CAT awal dengan toksisitas kulit.

Parameter	Toksisitas Akut Kulit		Nilai P
	Positif	Negatif	
Kadat MDA	7,57 ± 1,16	7,73 ± 1,31	0,771
Aktivitas CAT	0,95 ± 0,14	1,02 ± 0,12	0,407

Tabel 5. Hubungan antara kadar MDA dan aktivitas CAT awal dengan toksisitas gastrointestinal

Parameter	Toksisitas Akut Gastrointestinal		Nilai P
	Positif	Negatif	
Kadat MDA	7,66 ± 1,30	7,56 ± 1,09	0,815
Aktivitas CAT	0,99 ± 0,10	0,96 ± 0,16	0,472

Tabel 6. Hubungan antara kadar MDA dan aktivitas CAT awal dengan toksisitas traktus urinarius

Parameter	Toksisitas Akut Traktus Urinarius		Nilai P
	Positif	Negatif	
Kadat MDA	8,00 ± 0,73	7,52 ± 1,23	0,414
Aktivitas CAT	0,96 ± 0,11	0,98 ± 0,14	0,752

Tabel 7. Hubungan antara kadar MDA dan aktivitas CAT awal dengan toksisitas akut hematologi

Parameter	Toksisitas Akut Hematologi		Nilai P
	Positif	Negatif	
Kadat MDA	7,87 ± 1,25	7,38 ± 1,09	0,260
Aktivitas CAT	0,99 ± 0,12	0,96 ± 0,15	0,614

Dari tabel 8, 9, 10, dan 11) terlihat tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara perubahan kadar MDA dan aktivitas CAT dengan toksisitas akut kulit, gastrointestinal, traktus urinarius dan hematologi (p > 0,05). Maka dapat disimpulkan bahwa peningkatan atau penurunan kadar MDA dan aktivitas CAT tidak mempunyai pengaruh terhadap kejadian toksisitas akut radiasi yaitu toksisitas kulit, gastrointestinal, traktus urinarius dan hematologi. Pada tabel 12 dapat dilihat hubungan antara kelompok terapi (radiasi dan kemoradiasi) dengan toksisitas akut radiasi kulit, gastrointestinal dan hematologi. Analisa statistik menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik (p>0,05) sehingga dapat di simpulkan kelompok terapi tidak berpengaruh terhadap kejadian toksisitas akut kulit, gastrointestinal, dan hematologi. Namun jika dihubungkan dengan toksisitas akut traktus urinarius didapatkan perbedaan bermakna secara statistik (p=0,031), sehingga bisa disimpulkan bahwa kelompok terapi berpengaruh terhadap kejadian toksisitas akut traktus urinarius.

Tabel 8. Hubungan antara perubahan kadar MDA dan aktivitas CAT dengan toksisitas akut kulit.

Perubahan kadar		Toksisitas Akut Kulit		Nilai P
		Positif	Negatif	
Kadat MDA				
	Naik	22	6	1,000
	Tetap	2	0	
Aktivitas CAT				
	Turun	21	6	1,000
	Tetap	3	0	

Ket: Uji Fisher Exact

Tabel 9. Hubungan antara perubahan kadar MDA dan aktivitas CAT dengan toksisitas akut gastrointestinal.

Perubahan kadar		Toksisitas Akut Gastrointestinal		Nilai P
		Positif	Negatif	
Kadat MDA				
	Naik	12	16	0,209
	Tetap	2	0	
Aktivitas CAT				
	Turun	13	14	1,000
	Tetap	1	2	

Ket: Uji Fisher Exact

Tabel 10. Hubungan antara perubahan kadar MDA dan aktivitas CAT dengan toksisitas akut traktus urinarius.

Perubahan kadar		Toksisitas Akut Traktus Urinarius		Nilai P
		Positif	Negatif	
Kadat MDA				
	Naik	5	23	1,000
	Tetap	0	2	
Aktivitas CAT				
	Turun	4	23	0,433
	Tetap	1	2	

Ket: Uji Fisher Exact

Tabel 11. Hubungan antara perubahan kadar MDA dan aktivitas CAT dengan toksisitas akut hematologi.

Perubahan kadar		Toksisitas Akut		Nilai P
		Positif	Negatif	
Kadat MDA				
	Naik	12	16	0,209
	Tetap	2	0	
Aktivitas CAT				
	Turun	13	14	1,000
	Tetap	1	2	

Ket: Uji Fisher Exact

Tabel 12. Hubungan antara jenis terapi dan kejadian toksisitas.

Toksisitas	Jenis Terapi		Nilai P
	Kemoradiasi	Radiasi	
Toksisitas kulit			
Positif	8	16	1,000
Negatif	2	4	
Toksisitas gastrointestinal			
Positif	7	7	0,122
Negatif	3	13	
Toksisitas traktus urinarius			
Positif	4	1	0,031
Negatif	6	19	
Toksisitas hematologi			
Positif	5	9	1,000
Negatif	5	11	

Ket: Uji Fisher Exact

Diskusi

Pada penelitian ini didapatkan kadar MDA serum yang tinggi pada pasien kanker serviks stadium lanjut lokal, yaitu sebesar 7,6 ± 1,2 nmol/mL. Hasil pada studi ini mendekati hasil oleh Demirci dkk.[13] Mereka mendapatkan rerata kadar MDA pada plasma pasien kanker serviks sebesar 7,06 ± 3,18 mM dengan tingkat antioksidan secara signifikan berbeda antara pasien kanker serviks dan kontrol. Kadar MDA yang lebih rendah kadar MDA pada kanker serviks sebesar 4,23 ± 0,69 nmol/mL. Shariff dkk,[34] melaporkan peningkatan kadar MDA serum pada pasien keganasan kepala leher sebelum radiasi dibandingkan dengan subyek sehat dengan signifikansi statistik tinggi (P <0,001).

Pada penelitian ini, aktivitas antioksidan enzimatik CAT didapatkan hasil yang rendah, yaitu 0,95 (0,80 – 1,36) U/mL. Nilai ini lebih rendah bila dibandingkan dengan nilai CAT pada orang normal. Goth[35] melaporkan nilai rerata CAT serum pada populasi normal sebesar 50,5±18,1 kU/l (U/mL). Nilai yang rendah ini kemungkinan disebabkan peroksidasi lipid yang tinggi pada kanker serviks stadium lanjut lokal, sehingga CAT yang tersedia telah terpakai untuk mengatasi stres oksidatif. Kadar MDA serum yang tinggi dan rendahnya aktivitas CAT serum pada kanker serviks stadium lanjut lokal ini mencerminkan peningkatan stres oksidatif dan peroksidasi lipid di dalamnya, yang mungkin disebabkan oleh interaksi berbagai agen karsinogenik, menghasilkan radikal bebas dalam jumlah banyak atau mungkin karena sistem antioksidan endogen yang rendah di dalam tubuh pasien tersebut. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa pada kanker terdapat stres oksidatif endogen yang tinggi secara in vitro dan in vivo.[2] Peningkatan peroksidasi lipid menyebabkan deplesi antioksidan pada sirkulasi, selain akibat dari sekuestrasi sel tumor itu sendiri.[12] Penurunan aktivitas CAT dimungkinkan karena akumulasi H2O2 yang banyak.[32]

Pasca 15 kali radiasi, didapatkan peningkatan kadar MDA dibandingkan kadar awal yang signifikan secara statistik dengan nilai p < 0,001. Hal ini menunjukkan radiasi mempengaruhi kadar MDA. Radiasi melalui efek tidak langsung menyebabkan pembentukan radikal bebas. Begitu juga dengan aktivitas CAT ini semakin menurun pada fraksi kelima belas radiasi eksterna. Secara statistik, perubahan aktivitas CAT sebelum dan pasca 15 kali radiasi eksterna bermakna (p < 0,001), sehingga bisa disimpulkan radiasi menyebabkan penurunan aktivitas CAT. Hal ini berkaitan dengan semakin meningkatnya peroksidasi lipid selama radiasi, sehingga CAT yang terpakai juga semakin banyak. Peningkatan produksi radikal bebas, penurunan aktivitas dari mekanisme pertahanan antioksidan atau konsumsi antioksidan yang meningkat menyebabkan stres oksidatif.

Peroksidasi lipid mungkin menjadi salah satu penyebab utama kerusakan selama radiasi. Sel memiliki pertahanan antioksidan endogen yang kuat terhadap peningkatan peroksidasi lipid dan ROS, di antaranya enzim katalase (CAT) enzim, yang merupakan garis

pertahanan pertama melawan hidrogen peroksida. Penurunan aktivitas CAT yang signifikan menunjukkan dekomposisi H2O2 (membentuk H2O dan O2).

Mehrothra dkk.[11] juga menemukan hubungan yang signifikan antara pemberian radioterapi dengan perubahan status antioksidan enzimatik dan peroksidasi lipid pada pasien kanker serviks. Terdapat kenaikan yang signifikan ($p < 0,001$) dari kadar MDA pada 24 jam pertama setelah fraksi pertama radioterapi. Hal ini sejalan dengan teori bahwa radiasi menyebabkan pembentukan radikal bebas. Namun yang membedakan adalah perubahan pada studi oleh Mehrothra dkk.[11] diamati pada 24 jam pertama, sedangkan studi ini pada fraksi ke lima belas.

Peningkatan peroksidasi lipid dan penurunan antioksi-dan merupakan bukti keterlibatan stres oksidatif pada keganasan. Radioterapi menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid dan penurunan antioksidan, meskipun pada akhir sesi radioterapi justru terjadi pengurangan peroksidasi lipid dan perbaikan status antioksidan.

Pada penelitian ini, baik pemeriksaan MDA maupun CAT dilakukan dari sampel serum. Dillioglulil dkk.[27] melaporkan korelasi kuat antara kadar MDA dalam serum dengan MDA pada jaringan kanker prostat dan signifikan secara statistik ($r=0,63$, $p<0,001$). Hal yang serupa juga dilaporkan di kanker payudara, sehingga MDA serum dapat menggambarkan kadar MDA di jaringan.[28]

Toksisitas gastrointestinal akut merupakan toksisitas akut yang umum dijumpai pada studi ini. Manifestasi toksisitas ini berupa *abdominal discomfort* serta diare. Toksisitas kulit ditandai dengan eritema ringan pada minggu-minggu awal radiasi hingga timbulnya hiper-pigmentasi pada minggu berikutnya. Disuria adalah gejala toksisitas traktus urinarius yang paling umum terjadi. Biasanya timbul pada minggu kedua. Toksisitas hematologis yang diamati pada penelitian ini berupa berupa anemia, trombositopenia, dan leukopenia. Anemia merupakan toksisitas yang paling sering terjadi, namun hal ini sulit dibedakan dengan perjalanan penyakit kanker serviks itu sendiri. Meskipun radiasi pada pelvik turut mencakup tulang pelvis yang merupa-kan organ hematopoetik.

Pada penelitian ini, toksisitas akut baik kulit, gastroin-testinal, traktus urinarius maupun hematologi hanya dijumpai toksisitas derajat 1 dan 2. Tidak dijumpai adanya toksisitas akut derajat 3 atau 4 pada penelitian ini. Hal tersebut dimungkinkan karena jumlah sampel yang relatif sedikit. Selain itu hal ini juga dapat menan-dakan penatalaksanaan toksisitas akut radiasi yang sudah cukup baik di Departemen Radioterapi RSCM. Pengukuran toksisitas pada penelitian ini yang hanya dilakukan selama radiasi eksterna saja juga berperan terhadap rendahnya angka toksisitas akut radiasi.

Dari perhitungan statistik tidak dijumpai hubungan antara jenis terapi dengan toksisitas akut kulit, gastroin-testinal dan hematologi. Namun kejadian toksisitas akut traktus urinarius dijumpai lebih tinggi pada kelompok kemoradiasi. Hal ini sesuai dengan teori yang menya-takan bahwa kemoradiasi memberikan toksisitas yang lebih tinggi dibandingkan radiasi saja, meskipun tinjauan sistematik toksisitas pada kanker serviks oleh Kirwan dkk.[37] melaporkan toksisitas hematologi derajat 1 dan 2 serta toksisitas gastrointestinal lebih tinggi pada kelompok kemoradiasi. Hal ini kemungkinan disebab-kan masih kurangnya *compliance* pasien terhadap kemoterapi. Pada studi ini 50% pasien yang mendapat kemoterapi konkuren hanya mendapatkan 2 siklus kemoterapi. Sisanya 20% sebanyak 1 kali, 30% sebanyak 3 kali. Sehingga bisa disimpulkan kemoterapi konkuren yang diterima pasien jumlahnya sedikit.

Pemberian radioterapi dan kemoterapi secara bersa-maan (kemoradiasi) menghasilkan efek aditif atau sinergis berupa pengurangan fraksi hipoksia, sinkronisasi siklus sel, dan penghambatan perbaikan radiasi oleh sel tumor. Efek ini juga dapat mempengaruhi jaringan normal sehingga potensi kerusakan dua populasi sel yang beragam, yaitu kerusa-kan pada sel-sel yang memperbanyak diri secara cepat yang dapat menyebabkan toksisitas akut, dan kerusakan pada sel-sel yang bereproduksi lebih lambat yang dapat menyebabkan toksisitas kronis.

Kirwan dkk.[37] dan Wieczorek[38] melaporkan meskipun toksisitas pada kelompok kemoradiasi meningkat, namun tidak ada peningkatan *overall treatment time* maupun pengurangan dosis radiasi yang diberikan jika dibandingkan dengan radiasi saja. Rejimen berbasis cisplatin telah menunjukkan sedikit toksisitas dibandingkan kombinasi rejimen yang lain. Tan dkk.[39] menunjukkan bahwa kemoradiasi menggunakan cisplatin memiliki toksisitas lebih tinggi dibanding radiasi saja tetapi masih memiliki toleransi yang baik.

Maduro dkk.[40] melaporkan toksisitas utama kemoradiasi adalah hematologis dan gastro-intestinal. Sementara pada penelitian kami, kemoradiasi hanya berpengaruh terhadap toksisitas akut urinarius.

Hasil serupa didapatkan oleh Gunawan dkk.[41] dimana kejadian toksisitas akut hematologi gastrointestinal, dan genitourinarius pada kelompok kemoradiasi lebih tinggi dibandingkan radiasi saja. Toksisitas akut gastrointestinal dan traktus urinarius derajat 2 dan 3 akut adalah efek samping utama dalam penelitian mereka. Namun sayangnya, pada penelitian ini tidak dilakukan sub analisis berdasarkan jenis rejimen kemoterapi yang digunakan, karena terbatasnya jumlah subyek penelitian.

Baik kadar MDA awal maupun perubahan pasca 15 kali radiasi eksterna, keduanya secara statistik tidak berpengaruh terhadap toksisitas akut pada kulit, gastrointestinal, traktus urinarius dan hematologi. Begitu juga dengan aktivitas CAT awal dan perubahan CAT pasca 15 kali radiasi eksterna. Hal ini menunjukkan baik kadar MDA dan aktivitas CAT awal dan perubahannya tidak dapat menjadi prediktor bagi toksisitas akut radiasi.

Kurangnya angka toksisitas akut radiasi yang terjadi pada subyek penelitian menyebabkan tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara hal tersebut. Bahkan juga tidak terlihat adanya kecenderungan perbedaan di antara keduanya (toksisitas positif vs negatif). Hal ini tidak sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa ROS menyebabkan kerusakan dan kematian sel melalui proses peroksidasi lipid, protein dan DNA. Peningkatan peroksidasi lipid yang ditandai oleh MDA semestinya mencerminkan semakin banyak pula kerusakan sel baik pada tumor maupun jaringan normal. Toksisitas radiasi merupakan suatu proses yang diawali oleh kerusakan sel normal akibat radiasi, sehingga peningkatan MDA semestinya sejalan dengan toksisitas akut radiasi. Sedangkan pada studi ini peningkatan MDA tidak sejalan dengan toksisitas akut radiasi yang muncul. Selain itu efek proteksi yang diperoleh dari aktivitas antioksidan endogen seperti CAT juga rendah pada penelitian ini, sehingga tidak bisa dikatakan bahwa rendahnya toksisitas karena proteksi yang baik. Belum terbuktinya hubungan antara kadar MDA dan aktivitas CAT pada studi ini masih memerlukan analisis yang lebih mendalam. Selain itu terdapat berbagai faktor lain yang berperan dalam toksisitas akut radiasi.

Meskipun studi ini merupakan kohort prospektif, namun tidak terlepas dari banyaknya keterbatasan. Adapun keterbatasan penelitian ini adalah jumlah sampel penelitian yang kecil sehingga variabel yang dinilai kurang terwakili oleh jumlah subyek yang ada. Selain itu penatalaksaan radiasi dan toksisitas radiasi di Departemen Radioterapi RSCM sudah adekuat, sehingga angka toksisitas akut yang terjadi pada pasien kanker serviks stadium lanjut lokal relatif sedikit dan ringan. Metode pemeriksaan stress oksidatif yang digunakan dalam studi ini merupakan teknik yang relatif sederhana dan dapat dipengaruhi oleh banyak faktor perancu (kurang spesifik). Sehingga diperlukan penelitian serupa dengan jumlah sampel yang lebih besar dan metode pemeriksaan yang lebih spesifik untuk mendapatkan hasil yang lebih baik dan bermakna secara statistik dan klinik.

Kesimpulan dan Saran

Pada penelitian ditemukan bahwa terjadi stress oksidatif pada pasien-pasien kanker serviks stadium lanjut lokal, yang ditandai oleh kadar MDA serum yang tinggi dan aktivitas CAT yang rendah. Radiasi maupun kemoradiasi sendiri menyebabkan peningkatan kadar MDA dan penurunan aktivitas CAT pada pasien kanker serviks stadium lanjut lokal. Namun, Kadar MDA dan aktivitas CAT tidak dapat menjadi prediktor terhadap toksisitas akut kulit, gastrointestinal, traktus urinarius dan hematologi pada pasien kanker serviks stadium lanjut lokal. Kemoradiasi tidak meningkatkan kejadian toksisitas akut radiasi kulit, gastrointestinal dan hematologi, namun meningkatkan kejadian toksisitas akut traktus urinarius

Untuk mengatasi keterbatasan penelitian diperlukan penelitian serupa dengan jumlah sampel yang lebih besar dan metode pemeriksaan yang lebih spesifik untuk mendapatkan hasil yang lebih baik dan bermakna secara statistik dan klinik**.** Selain itu, diperlukan penelitian lanjutan pada subjek yang sama untuk menilai pengaruh MDA/CAT terhadap toksisitas kronik radiasi dan penelitian yang menghubungkan toksisitas akut radiasi dengan faktor prediktor yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, Bray F, Center M M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69–90.
2. Dayem AA, Choi HY, Kim JH, Cho SG. Role of oxidative stress in stem, cancer, and cancer stem cells. Cancer 2010;2:859-84.
3. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward?. Biochem J 2007;401:1-11.
4. Donne ID, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. Clin Chem 2006;52(4):601-23.
5. Perez CA, Kavanagh BD. Uterine cervix. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. Principles and practice of radiation oncology 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.1532-1609.
6. Barbera L, Thomas G. Management of early and locally advanced cervical cancer. Sem Oncol 2009;36 (2):155-69.
7. NCCN. Cervical cancer. [internet]. 2012 2009 [cited 2012 Jul 13] Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf
8. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Radiobiology. In: Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C, editors. Basic Radiation Oncology. Springer;2010.p.71-142.
9. Radiation Biology: A Handbook for teachers. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2010.
10. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. Free radic biol med 2010;49:1603-16
11. Mehrotra S, Jaiswar SP, Singh U, Sachan R, Mahdi AA. The effect of radiotherapy on oxidants and antioxidants in cervical neoplasia. J Obst Gynecol India 2006;56(5):435-39.
12. Manju V, Kalaivani Sailaja N, Nalini N. Circulating lipid peroxidation and antioxidant status in cervical cancer patients : a case control study. Clin Biochem 2002;35:621-25.
13. Demirci S, Ozsaran Z, Celik HA, Aras AB, Aydin HH. The interaction between antioxidant status and cervical cancer: a case control study. Tumori 2011;97 (3):290-95.
14. Sharma A, Rajappa M, Satyam A, Sharma M. Oxidant/anti-oxidant dynamics in patients with advanced cervical cancer: correlation with treatment response. Mol Cell Biochem 2010;34:65-72.
15. Manoharan S, Kolanjiappan K, Kayalvizhi M. Enhanced lipid peroxidation and impaired enzym antioxidant activities in the erithrocytes of patients with cervical carcinoma. Cell Mol Biol Lett 2004;9:699-707
16. Ahmed MI, Fayed ST, Hossein H, Tash FM. Lipid peroxidation and antioxidant status in human cervical carcinoma. Dis Markers 1999;15:283-91.
17. Andrijono. Kanker Serviks. Edisi ke-3. Jakarta: Pustaka Spirit; 2009. p.59-125.
18. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008(2), Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base. Lyon France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Available from: http://globocan.iarc.fr.Accesed Juni 2012.
19. Aziz MF. Gynecological cancer in Indonesia. J Gynecol Oncol 2009;20(1):8-10
20. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ 2001;164 (7):1017-25.
21. Mayr NA, Small W Jr, Gaffney DK. Cervical cancer. In: Lu JL, Brady LW, editors. Decision making in radiation oncology. Heidelberg: Springer, 2011 (2):.p.661-701.
22. Borek C. Antioxidants and radiation therapy. J Nutr 2004;134:3207S- 09S
23. Adamson D. The Radiobiological basic of radiation side effects. In :Faithfull S, Wells M, editors. Supportive Care in Radiotherapy. New York: Churchill Livingstone;2004. p.71-95.
24. Hill RP, Zaidi A, Mahmood J, Jelveh S. Investigations into the role of inflammation in normal tissue response to irradiation. Radiother and Oncol, 2011;101:73–79.
25. Faithfull S. Assesing the impact of radiotherapy. In: Faithfull S, Wells M, editors. Supportive Care in Radiotherapy. New York:Churchill Livingstone;2004. p.96-117.
26. Min JY, Lim SO, Jung G. Downregulation of catalase by reactive oxygen species via hypermethylation of CpG island II on the Catalase promoter. FEBS Lett 2010;584:2427–32.
27. Dillioglulil MO, Mekik H, Muezzinoglu B, Ozkan TA, Demir CG, et al. Blood and tissue nitric oxide and malondialdehyde are prognostic indicators of localized prostate cancer. Int Urol Nephrol 2012;44 (6):1691- 96.
28. Gonenc A, Erten D, Aslan S, Akinchi M, Sinsek B, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood and tissue of malignant breast tumor and benign breast disease. Cell Biol Inter 2006:30:376- 80.
29. Benedet JL, Bender H, Jones III H, Ngan HYS, Pecorelli S. Staging classifications and clinical practice: guidelines for gynaecological cancer. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int. J. Gynecol and Obst., 2000;70: 209-62.
30. Salzman R, Pácal L, Tomandl J, Ka&ková K, Tóthová E, Gál B, et al. Elevated malondialdehyde correlates with the extent of primary tumor and predicts poor prognosis of oropharyngeal cancer. Anticancer Res

2009;29:4227-32.
31. Gupta A, Bhatt MLB, Misra MK. Assesment of free radical-mediated damage in head and neck squamous cell carcinoma patient and after retreatment with radiotherapy. Indian J Biochem Biophys 2010;47:96-9
32. Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. ISRN Oncol [Internet]. 2012 [Cited july 12];2012:137289. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3483701/ DOI: 10.5402/2012/137289
33. Chrons M, Saarelainen S, Kankaanranta H, Moilanen E, Alho H, Lehtinen PK. Local and systemic oxidant/antioxidant status before and during lung cancer radiotherapy. Free Radic Res 2009;43(7):646-57
34. Shariff AK, Patil SR, Shukla PS, Sontakke AV, Hendre AS, Gudur AK. Effect of oral antioxidant supplementation on lipid peroxidation during radiotherapy in head and neck malignancies. Indian J of Clin Biochem, 2009;24(3):307-11
35. Goth L. A Simple Method For Determination Of serum catalase activity and revision of reference range. Clinica Chimica Acta 1991;196:143-52
36. Malathi M, Vijay M, Shivashankara AR. The Role of oxidative stress and the effect of radiotherapy on the plasma oxidant-antioxidant status in head and neck cancer. J Clin Diag Res 2011;5(2):249-51
37. 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. Radiother and Oncol, 2003;68:217–26
38. Wieczorek A, K'dzierawski P, Smok-Kalwat J, Banatkiewicz P. Assessment of early toxicity of concomitant radio-chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. Rep Pract Oncol Radiother 2002;7(1):11-4
39. Tan LT, Russell S, Burgess L. Acute toxicity of chemo-radiotherapy for cervical cancer: the Addenbrooke's experience. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2004;16(4):255-60
40. Maduro JH, Pras E, Willemse PHB, De Vries EGE. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Cancer Treat Rev 2003;29:471–88
41. Gunawan R, Nuranna L, Supriana N, Sutrisna B, Nuryanto KH. Acute toxicity and outcomes of radiation alone versus concurrent chemoradiation for locoregional advanced stage cervical cancer. Indones J. Obstet. Gynecol. January 2012;36(1):37-42

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 6 *Issue* 2 tahun 2015 :

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

INDEKS PENULIS

E

Elia A. Kuncoro	Radioter Onkol Indones 2015;6(2):73-80
Endang Nuryadi	Radioter Onkol Indones 2015;6(2):62-72

N

Nastiti Rahajeng	Radioter Onkol Indones 2014;6(2):50-56

P

Prinka Diaz Adyta	Radioter Onkol Indones 2014;6(2):57-61

R

Rima Novirianthy	Radioter Onkol Indones 2014;6(2):81-92