

Radioterapi & Onkologi Indonesia



PENELITIAN

Brakhiterapi Implant sebagai Booster Pasca BCT

*Rosmita Ginting, Soehartati A. Gondhowiardjo,
Ratnawati Soediro*

TINJAUAN PUSTAKA

Interupsi dalam Proses Terapi Radiasi

Gregorius Ben Prajogi, M. Djakaria

Mekanisme Kematian Sel Akibat Radiasi: Fokus pada Apoptosis

Angela Giselvania, Irwan Ramli

LAPORAN KASUS

Marjolin Ulcer: Keganasan Kulit yang Timbul dari Bekas Luka Bakar Lama

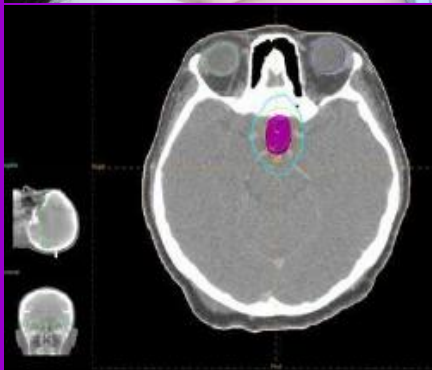
Julijamnasi, Soehartati A. Gondhowiardjo

Peran Radioterapi pada Mycosis Fungoides

Arundito Widikusumo, R. Susworo, Sugiyono

Stereotactic Radiosurgery (SRS) pada Adenoma Hipofise

Rudiyo, M. Djakaria, Renindra A. Aman, Arie Munandar



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 lingkungannya meliputi semua aspek yang berhubungan dengan onkologi radiasi, yaitu onkologi molekuler, radiobiologi, kombinasi modalitas terapi (bedah-radioterapi-kemoterapi), onkologi pencitraan, fisika medis radioterapi, dan RTT.

Pemimpin Umum

Soehartati A. Gondhowiardjo

Ketua Penyunting

Arundito Widikusumo

Dewan Penyunting

Sri Mutya Sekarutami
Ratnawati Soediro

Gregorius Ben Prajogi
Harman Juniardi

Fielda Djuwita
Rafiq Sulisty Nugroho

Mitra Bestari (*peer-reviewer*)

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

M. Djakaria
Setiawan Soetopo

R. Susworo
Sri Sunarsih

Rafiq Sulisty Nugroho

Desain Layout
Arundito Widikusumo

Harman Juniardi

Panduan Penulisan Artikel:

Artikel yang diterima dalam bentuk penelitian, tinjauan pustaka, laporan kasus, editorial, dan komentar. Artikel diketik dengan font Times New Roman 11, spasi 1, ukuran A4, margin narrow, 1 kolom, dan maksimal 10 halaman.

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

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

Penerbit:

Persatuan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)

Alamat penerbit:

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

DAFTAR ISI

Penelitian

- Brakhiterapi Implant sebagai Booster Pasca BCT 1
Rosmita Ginting, Soehartati A. Gondhowiardjo, Ratnawati Soediro

Tinjauan Pustaka

- Interupsi dalam Proses Terapi Radiasi 6
Gregorius Ben Prajogi, M. Djakaria
- Mekanisme Kematian Sel Akibat Radiasi: Fokus pada Apoptosis 20
Angela Giselvania, Irwan Ramli

Laporan Kasus

- Marjolin Ulcer: Keganasan Kulit yang Timbul dari Bekas Luka Bakar Lama 26
Julijamnasi, Soehartati A. Gondhowiardjo
- Peran Radioterapi pada Mycosis Fungoides 30
Arundito Widikusumo, R. Susworo, Soegiyono
- Stereotactic Radiosurgery (SRS) pada Adenoma Hipofise 35
Rudiyo, M. Djakaria



Laporan Kasus

Marjolin Ulcer: Keganasan Kulit yang Timbul dari Bekas Luka Bakar Lama

Julijamnasi¹, Soehartati A. Gondhowiardjo¹

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:

Diterima 3 Mei 2010

Disetujui 17 Mei 2010

Alamat Korespondensi:

Dr. Julijamnasi,

Departemen Radioterapi RSUPN

Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas

Kedokteran Universitas Indonesia,

Jakarta

E mail: jamnasi@hotmail.com

Abstrak / Abstract

Seorang pria usia 55 tahun mengalami luka bakar kurang lebih 43 tahun yang lalu yang berakibat timbulnya bekas luka / scar di tungkai kiri, dengan sedikit bagian luka yang tidak kunjung sembuh. Setelah bertahun-tahun, bekas luka bakar tersebut melebar dan diketahui telah berubah menjadi suatu keganasan kulit tipe karsinoma sel skuamosa (KSS) yang sangat agresif, yang dikenal sebagai *Marjolin ulcer*. Ia menjalani berbagai modalitas terapi, mulai dari bedah, kemoterapi sampai dengan radioterapi yang menunjukkan perbaikan yang cukup signifikan, walaupun tidak sembuh sempurna.

Kata kunci: luka bakar, marjolin ulcer, karsinoma sel skuamosa (KSS), radioterapi

Presenting a 55 year-old male with cutaneous lesion on the left lower extremity owing to a burn-wound 43 years ago. The lesion has a little unhealed part on one side for years. The unhealed lesion noted to becoming wider and confirmed to be developing a skin malignancy with a very aggressive squamous cell carcinoma type, known as Marjolin ulcer. He undergone therapeutic modalities such as surgery, chemotherapy and radiotherapy, which shown significant improvement to the lesion, although it is not healed totally.

Key words: burn-wound, marjolin ulcer, squamous cell carcinoma (SCC), radiotherapy

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Marjolin ulcer pertama kali dideskripsikan oleh Jean Nicholas Marjolin, seorang ahli bedah Prancis yang pada tahun 1828 melaporkan suatu kondisi lesi indolen, ulseratif dan agresif tipe karsinoma sel skuamosa (KSS) pada area tubuh yang sebelumnya pernah menderita trauma dan inflamasi kronik. Namun keganasan tipe ini mulai menjadi perhatian serius setelah R. W. Smith (1850) dan Da Costa (1903) melaporkan kondisi yang serupa pada beberapa pasien yang mengalami luka kronik di ekstremitas bawah yang disebabkan luka bakar, luka dari osteomyelitis, atau bekas luka yang diradiasi. Luka tersebut sifatnya agresif dengan kecenderungan rekurensi lokal dan metastasis ke kelenjar limfe, sehingga dibutuhkan penanganan yang komprehensif, walaupun banyak dilaporkan kurang respon terhadap terapi.^[1,2,3,4]

Saat ini, istilah Marjolin ulcer lebih diasosiasikan pada keganasan yang berawal dari luka kronik akibat luka bakar, namun dipakai juga untuk kondisi inflamasi kronik lainnya misalnya: gigitan ular berbisa, vaksinasi, osteomyelitis, abses, venous stasis

dan dermatitis artefacta. Kebanyakan luka bakar yang tidak sembuh (luka kronik) berubah menjadi Marjolin ulcer tipe KSS, sedangkan yang disebabkan dermatitis radiasi, berubah menjadi karsinoma sel basal (KSB).^[1,2,3,4]

Dalam rentang waktu 180 tahun ini, mekanisme terjadinya Marjolin ulcer ini masih tidak dipahami benar, namun diduga berhubungan dengan proses iritasi kronis sebagai inisiasi terjadinya keganasan. Proses degenerasi maligna tersebut melibatkan mekanisme yang sangat kompleks dan membutuhkan waktu lama, dalam rentang waktu 20 hingga 40 tahun sejak terjadinya luka awal, karena tidak ada kasus yang dilaporkan terjadi dalam waktu singkat. Oleh sebab itu, tidaklah mengherankan apabila Marjolin ulcer jarang ditemukan pada pasien-pasien usia muda.

Kasus Marjolin ulcer lebih sering dijumpai pada pria dibandingkan wanita, dengan rasio 3:1 dengan umur rata-rata 50 tahun. Biasanya terdeteksi pada umur dewasa pada dekade ke-4 atau ke-5, dan hanya dijumpai pada orang dengan riwayat trauma kulit sebelumnya misalnya; luka bakar, iritasi kronik atau dermatitis radiasi. Angka metastasis yang dijumpai

pada Marjolin ulcer sangat tinggi, yaitu mencapai 30% jika dibandingkan kasus KSS lainnya yang hanya berkisar 0,5-3%.^[2,3]

Laporan Kasus

Seorang pria wiraswastawan usia 55 tahun mengalami luka bakar kurang lebih 43 tahun yang lalu yang berakibat timbulnya bekas luka / scar di tungkai kiri, dengan sedikit bagian luka yang tidak kunjung sembuh dengan ukuran diameternya sekitar 5 cm. Awal tahun 2009, pasien merasa bagian luka yang tidak kunjung sembuh tersebut semakin melebar, sehingga pasien berkonsultasi ke spesialis kulit. Ia dikonsulkan untuk menjalani biopsi (24 Februari 2009), yang disimpulkan sebagai KSS berkeratin differensiasi baik.

Pasien kemudian menjalani operasi *Wide excision + (L) Inguinal dissection* (21 April 2009). Hasil PA post-operasi adalah karsinoma sel skuamosa (KSS) dengan sebagian berkeratin differensiasi buruk, batas sayatan bebas, dari kelenjar getah bening (KGB) diketahui 2 dari 10 KGB inguinal kiri dan 1 dari 6 KGB obturator kiri positif mengandung sel ganas. Luka post-operasi mencapai 7x20cm.

Bulan Agustus 2009 (kurang lebih 5 bulan post-operasi) luka tidak membaik, oleh ahli bedah dinyatakan sebagai kejadian rekurensi di paha kiri dan selangkangan kiri; pasien dianjurkan menjalani radioterapi adjuvan di daerah tersebut dengan rencana dosis 60 Gy dalam tempo 6 minggu.

Bulan September 2009, dari pemeriksaan fisik sebelum radiasi, terlihat adanya luka terbuka basah (ditutup verban) di lutut kiri ukuran sekitar 8 x 25 cm, dasar bersih, tepi luka berbatas tegas dengan jaringan granulasi dan pus, dijumpai darah kesan merembes. Tampak juga bekas luka operasi di dalam area luka tersebut, luka berbentuk V (Gambar. 1) menyembuh kecuali pada salah satu ujung terlihat luka yang belum menutup sempurna. Dijumpai adanya pembesaran KGB di inguinal kiri, bentuk oval, dengan ukuran diameter sekitar 5 cm, konsistensi lunak, hiperemis dengan nyeri tekan di kulit sekitarnya. Refleks motorik baik.

Tidak ada penyulit DM, hipertensi, alergi, maupun kelainan perdarahan dan tidak ada riwayat keganasan dalam keluarga. Dari pemeriksaan penunjang, CT-Scan dan MRI (April 2009) menunjukkan massa jaringan lunak heterogen yang melibatkan kulit, setinggi inguinal sampai dengan anteromedial femur kiri setinggi fossa poplitea, yang mengenai m. tensor fascia lata, m. sartorius, m. adductor longus-brevis, m. gracilis m. pectineus, m. vastus medius sisi kiri; tanpa keterlibatan otot atau tulang atau sendi lutut. Dari pemeriksaan Bone Scan (Maret 2009) dan PET-CT (Agustus 2009), tidak terdeteksi adanya tanda-tanda metastasis jauh.

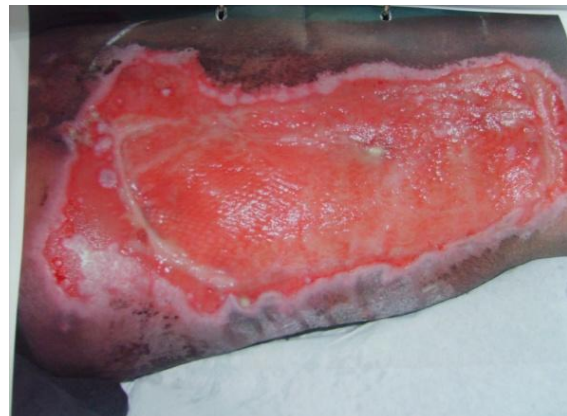
Pasien menjalani radiasi adjuvan dengan teknik 3D-CRT, sampai dengan dosis 60 Gy, 30 fraksi

dengan LINAC 6MV + MLC pada luka dan regio inguinal. Dari hasil konsultasi dengan ahli Hematologi-Onkologi Medik, diputuskan untuk pemberian Capecitabine sebagai *radiosensitizer*.

Selesai radiasi pada bulan Oktober 2009, tampak luka mengering – menyembuh dengan jaringan granulasi, bagian tengah luka masih basah, kesan perbaikan, namun belum sembuh sempurna. (Gambar. 2)



Gambar. 1. Gambaran luka sebelum radiasi, posisi pangkal paha di sebelah kiri



Gambar. 2. Luka mengering dan menyembuh

Diskusi

Penatalaksanaan pasien ini mencakup terapi bedah dan kemoradiasi konkuren dengan Capecitabine. Tampak perbaikan yang signifikan pada luka yang diderita pasien, dimana tampak luka mengering, serta tidak dijumpai lagi pus.

Pengobatan ditujukan untuk kuratif dan preservasi semaksimal mungkin terhadap fungsi organ dan kosmetik. Saat ini, pilihan utama adalah bedah (*surgery*), dengan metode eksisi luas (*wide excision*), bahkan direkomendasikan intervensi bedah yang lebih agresif misalnya amputasi, hemipelvectomy atau hemicorpectomy – karena sangat krusial; dengan batas tepi sayatan yang adekuat (kebanyakan 1 cm dari batas tepi lesi). Perlu tidaknya diseksi kelenjar getah bening (KGB) masih diperdebatkan. Namun disepakati bahwa biopsi KGB sentinel akan sangat bermanfaat untuk kebijakan terapi. Kebanyakan studi tidak mendukung ide diseksi KGB sebagai profilaksis, namun Novick,

dkk mendukung hal tersebut dilakukan untuk tumor pada ekstremitas bawah.^[9]

Radioterapi dapat dilakukan untuk terapi adjuvan, bukan sebagai terapi penyembuhan luka, namun dapat mencegah progresifitas luka KSS. Untuk itu, radiasi KGB yang terlibat diharapkan dapat menurunkan agresifitas dan progresifitas tumor. Minimnya laporan tentang kasus ini sedikit mempengaruhi kebijakan terapi yang direkomendasikan.

Lapangan radiasi mencakup luka, scar dan KGB yang terlibat sebagai CTV. Lifeso RM, dkk pada tahun 1985 melaporkan tentang dilakukannya radiasi KGB regional memberikan sedikit peningkatan angka kesintasan pada *follow-up* 12 bulan. Ini menunjukkan adanya prospek semakin berperannya radiasi untuk kasus-kasus ini.^[8]

Ozek, dkk menyatakan bahwa radiasi pada Marjolin ulcer dapat dilakukan bila.^[9]

- a. Keterlibatan KGB yang *inoperable*
- b. Lesi Grade 3 dengan KGB positif setelah diseksi KGB regional
- c. Tumor dengan diameter > 10cm dan KGB positif setelah diseksi KGB regional
- d. Lesi Grade 3 dengan diameter > 10 cm dan KGB negatif setelah diseksi KGB regional
- e. Lesi pada kepala dan leher dengan KGB positif setelah diseksi KGB regional

Long-term follow-up sangat dianjurkan pada pasien tersebut, mengingat besarnya kemungkinan komplikasi yang mungkin muncul di kemudian hari.

Bagaimana proses terjadinya degenerasi maligna pada kasus Marjolin ulcer ini memang masih perlu penelitian lebih lanjut. Pada kasus luka bakar yang umum proses penyembuhan luka sudah mulai terjadi segera sesudah adanya kerusakan jaringan.

Beragam jenis faktor pertumbuhan (*growth factors*) akan disekresikan oleh jaringan di sekitar luka, terutama *Platelets Derived Growth Factors* / PDGF, *Transforming Growth Factor* / TGF- β , *Fibroblast Growth Factors* / FGF-1 dan FGF-2. Adanya lingkungan hipoksik juga berakibat upregulasi *Vascular Endothelial Growth Factors* / VEGF.

Kelanjutannya, matriks ekstraseluler akan didegradasi sebagai respon atas pelepasan enzim-enzim spesifik maupun fragmen kolagen, fibronectin dan elastin; yang berpengaruh pada jaringan dan vaskuler sekitarnya. Fragmen-fragmen ini akan merangsang mobilisasi neutrofil dan monosit perifer darah ke daerah luka.^[5]

Monosit segera berubah sebagai makrofag aktif, sedangkan neutrofil menjadi *Polymorphonuclear* (PMN) terutama untukantisipasi infeksi. Makrofag melepas sejumlah *cytokine* (misalnya: IL-1 dan TNF- α), membersihkan sisa-sisa jaringan atau benda asing, disebut *debris* dan akan merangsang angiogenesis. Cytokine bersama dengan Histamin dan Serotonin, kedua mediator ini dilepaskan sel mast, yang bekerja

memperngaruhi permeabilitas pembuluh darah untuk mempercepat migrasi makrofag, memulai proses inflamasi akut dengan ciri-ciri; *tumor, dolor, calor, rubor* dan *functio laesa*.^[3,5]

Di sisi lain, neutrofil melepas *collagenase* (MMP-8) dan *elastase* yang berperan juga mendukung pengaktifan sel-sel endothelial untuk berproliferasi dan bermigrasi ke lokasi luka. Salah satu mediator penting pada kejadian ini adalah $\alpha\beta 3$ -*integrin* yang diyakini merangsang sel endothelial baru untuk bermigrasi ke arah daerah yang kaya fibrin – disebut *epiboly*. Proses ini sendiri membutuhkan oksigen yang banyak, terutama bagi makrofag dan sel-sel endothelial baru untuk tetap bertahan hidup. Di samping itu, aktivasi kelompok FGF didukung dengan TGF- β mempercepat terbentuknya jaringan ikat untuk menutupi defisit yang timbul akibat luka. Jadi, dapat disimpulkan bahwa proses yang simultan ini mencoba memperbaiki situasi luka agar cukup kondusif untuk dimulainya perbaikan / penyembuhan luka. Ini juga menjelaskan mengapa pada penyembuhan luka dijumpai komponen jaringan ikat yang banyak dan membentuk parut (*scar*).^[5,6]

Keseluruhan proses tersebut di atas dapat terjadi dengan baik dan sempurna, namun pada beberapa kasus, dalam hal ini luka bakar; terjadi kerusakan vaskuler dan limfatik yang cukup masif sehingga tidak dapat menopang viabilitas sel-sel endothelial, jaringan ikat ataupun sel epithelial yang telah aktif berproliferasi. Hal ini diperburuk dengan disertainya juga kerusakan pada serabut saraf, otot dan lain sebagainya. Akibatnya luka tidak mau sembuh, proses iritasi kronik mengakibatkan infiltrasi makrofag dan neutrofil secara terus-menerus, yang juga berakibat pelepasan terus-menerus berbagai mediator, terutama yang berfungsi untuk merangsang proliferasi sel. Penelitian yang dilakukan Wenk, dkk (2001) di Swiss membuktikan lingkungan yang kaya *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada luka kronik; yang memperparah keberhasilan proses perbaikan luka. Bagaimana munculnya ROS yang ekseseif tersebut tidak diketahui jelas, namun diduga berhubungan erat dengan kerja enzim (misalnya: *Cyclooxygenase* / COX), degradasi enzim-enzim dan nekrosis sel itu sendiri. ROS berpotensi mengakibatkan mutasi genetik pada sel-sel immatur karena sifatnya yang sangat reaktif, terutama terhadap DNA-nya.^[5,6]

Virchow membuat hipotesis faktor etiologis terjadinya degenerasi maligna adalah sebagai berikut.^[9]

- a. Materi seluler yang dilepaskan jaringan yang rusak yang dibentuk karena lingkungan defisit vaskuler dan nutrisi.
- b. Faktor imunologis juga berperan sebagai karsinogenesis.
- c. Konsep ko-karsinogen, dimana luka bakar tidak bersifat karsinogen, yang mengakibatkan jaringan lain lebih mudah terekspos karsinogen lain, misalnya radiasi UV sinar matahari.

- d. Hilangnya komponen limfatik memperburuk suveilans mutasi sel sehingga sel-sel ganas menjadi lebih mudah tumbuh besar sebelum menembus batasan scar luka.
- e. Faktor-faktor lainnya seperti iritasi, regenerasi limfatik yang lambat, antibodi berkurang, mutasi DNA dan toxin lokal yang selalu terbentuk, akibat metabolisme intraseluler dan interseluler.

Sampai saat ini, belum ada bukti kuat yang mengaitkan antara munculnya keganasan tersebut dengan perawatan luka rutin seperti proses pembersihan luka dengan kasa; yang juga berpotensi menimbulkan trauma (minimal).^[7,8,9]

Kesimpulan

Marjolin ulcer merupakan kasus yang jarang ditemukan. Staging dilakukan dengan menggunakan NCCN untuk kasus Non-melanoma Skin Cancer. Pilihan terapi utama adalah bedah, dilanjutkan dengan radiasi atau kemoterapi adjuvan. Banyak faktor yang diyakini berpengaruh terhadap kejadian munculnya keganasan ini, sehingga pemahaman yang lebih komprehensif lebih lanjut sangat diperlukan.

Daftar Pustaka

1. Christopher JW, Li BD, Gonzalez E, et al. Nonhealing ulcer in a diabetic foot, diagnosis and discussion. eMedicine online. Available from: URL: <http://www.medscape.com>. Health Management Publication. Accessed July 7, 2004
2. Copcu E, Aktas A, Sisman N, Oztan Y. Thirty-one cases of marjolin`s ulcer. Clin Exp Dermatol 2003; 28: 138–41.
3. Sabin SR, Goldstein G, Rosenthal HG, et al. Aggressive squamous cell carcinoma originating as marjolin`s ulcer. Dermatol Surgery 2004;30 (2): 229–30.
4. Sarma PS, Weilbaecher TG. Carcinoma arising in burn scar; J Surg Oncol 1985; 29: 89-90.
5. Sturk C, Dumont D, Tannock IF, Hill RP, Bristow RG, Harrington L (ed). Angiogenesis (Chap 5) in: Basic science of oncology. 4th ed. Mc Graw Hill: 2005.p.233-234.
6. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing: Forntiers in Bioscience:2004. p.283-289.
7. Eroglu A, Camlibel S. Risk factors for locoregional recurrence of scar carcinoma. Br J Surg 1997; 84: 1744-1746.
8. Lifeso RM, Bull CA. Squamous cell carcinoma of the extremities. Cancer 1985; 55: 2862-2867.
9. Copcu E, Marjolin`s ulcer: a preventable complication of burns ? Plast Reconstr Surg 2009; 124(1): 156e-164e.



Laporan Kasus

Peran Radioterapi pada Mycosis Fungoides

Arundito Widikusumo¹, R. Susworo¹, Sugiyono²

1. Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
2. Divisi Hematologi & Onkologi Medik Departemen Penyakit Dalam, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:

Diterima: 14 Mei 2010

Disetujui 24 Mei 2010

Alamat Korespondensi:

Dr. Arundito Widikusumo,
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta
Email: arundito@gmail.com

Abstrak / Abstract

Mycosis fungoides merupakan penyakit keganasan yang manifestasi klinis primernya di kulit. Penyakit ini jarang ditemukan. Walaupun memiliki nama mycosis fungoides, namun penyakit ini tidak ada hubungannya dengan penyakit jamur. Keganasan ini dikelompokkan pada limfoma sel T kutan/*cutaneous T cell lymphomas*. Angka kejadian di Amerika Serikat yang dilaporkan *National Cancer Institute* berkisar 1000/tahun dimana jenis kelamin laki-laki dan usia dewasa tua lebih sering terkena penyakit ini. Seperti halnya keganasan lain, mycosis fungoides dapat menyebar ke KGB atau ke organ lain. Adanya keterlibatan darah tepi disebut dengan *sezary syndrome*, dan memperburuk prognosinya. Berbagai jenis pengobatan pada stadium dini dapat dilakukan, baik pengobatan topikal maupun sistemik. Radioterapi mempunyai peran besar dalam pengobatan keganasan ini baik pada stadium dini maupun lanjut. Teknik radioterapi lokal atau radioterapi seluruh permukaan kulit dapat memberikan kualitas pengobatan yang baik. Pada makalah ini dibahas mengenai peran radioterapi pada mycosis fungoides.

Kata kunci: mycosis fungoides, limfoma, radioterapi

Mycosis fungoides is a malignancy with cutaneous primary clinical manifestation. This is a rarely found case. Although it was named as mycosis fungoides, it has nothing to do with fungal infection. This malignancy is being classified as cutaneous T cell lymphomas. Reported incidence by the National Cancer Institute in USA is approximately 1000/year, where male and elderly group are more prone to this malignancy. As other malignancy, mycosis fungoides are capable of spreading to surrounding nodes and other organs. The existence of peripheral blood involvement is called sezary syndrome and it may worsen the prognosis. Various therapy at early stage are worth to try, be it topical or systemic therapy. Radiotherapy has an important therapeutic role for this malignancy, either in early or in advance stage. Local radiation or total skin radiation technique may deliver a good therapeutic quality. This paper is going to review the role of radiotherapy on mycosis fungoides.

Key words: mycosis fungoides, lymphoma, radiotherapy

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Mycosis fungoides merupakan penyakit keganasan kulit yang jarang. Di Amerika Serikat kejadian kasus ini lebih banyak dijumpai pada jenis kelamin laki-laki, dan orang kulit hitam lebih sering daripada kulit putih. Umur tersering adalah pada umur 50an dan 60an tahun. Usia anak dan remaja jarang. Demikian pula kejadian berdasarkan ras, orang asia dan hispanik lebih jarang ditemukan penyakit ini.^[1,2]

Pertama kali mycosis fungoides dilaporkan oleh seorang dermatologis Prancis bernama Jean Louis

Marc Alibert pada tahun 1806. Penyakit ini sebenarnya merupakan tipe limfoma non-hodgin, namun karena gambaran klinisnya menyerupai penyakit jamur kulit maka oleh Alibert dinamakan mycosis fungoides.^[1]

Pada stadium dini median survivalnya dilaporkan bisa berlangsung ≥ 20 tahun.^[1] Radioterapi (RT) merupakan salah satu pilihan terapi dan mempunyai peran pada hampir semua stadium penyakit ini.^[1,3,4] Teknik RT adalah lokal atau radioterapi elektron seluruh permukaan kulit. Penentuan teknik RT tergantung dari stadium penyakit dan kombinasi terapi yang ditetapkan.

Laporan Kasus

Seorang wanita umur 65 tahun datang ke Poliklinik Radioterapi dengan keluhan benjolan kecil-kecil pada paha kiri atas. Awalnya muncul benjolan kecil-kecil ukuran diameter 0,5 cm pada paha kiri sejak 8 bulan sebelum masuk rumah sakit (SMRS) tanpa disertai rasa nyeri maupun gatal. Pasien berobat di RS lain dan di beri steroid selama 2 bulan. Terjadi penyembuhan lalu pengobatan dihentikan. Muncul benjolan lagi pada tempat yang sama 4 bulan SMRS, dan cepat membesar, diberi obat yang sama, tidak membaik lalu di rujuk ke RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo pada bulan Maret 2008. Dilakukan biopsi lesi pada bulan April 2008 dengan hasil mycosis fungoides tipe granulomatosa. Pasien mempunyai riwayat terdiagnosis LNH (limfoma non-hodgin) jenis sel B stadium IE di abdomen, telah dilakukan kemoterapi CHOP 6 siklus dan telah dinyatakan respon komplit.

Pada pemeriksaan fisik dijumpai lesi pada paha kiri atas bagian lateral berupa nodus multipel berkonfluens berwarna coklat kemerahan dengan total ukuran 8 x 8 x 1 cm, keras, terdapat ulkus dan krusta di atasnya. Juga terdapat lesi berupa makula hiperpigmentasi multipel ukuran masing-masing rata-rata 2 x 3 cm membentuk area seluas 18 x 12 cm. Dilakukan CT-Scan abdomen pada tanggal 11 Juli 2008 untuk mencari kemungkinan relaps LNH sel B abdomen, dengan hasil tak ada kelainan. Dilakukan USG pada regio paha kiri tanggal 11 Juli 2008 untuk melihat kedalaman tumor, dengan kesimpulan lesi hypoechoic dengan ketebalan dari subkutis di regio femoral sinistra dengan ukuran 6,3 mm, 7,6 mm, dan 10,6 mm. Pasien didiagnosis dengan mycosis fungoides T1N0M0. Dilakukan RT lokal dengan elektron, dosis 20 x 2 Gy, dimulai pada tanggal 6 Agustus 2008. Satu tahun pasca RT tidak didapatkan keluhan atau penyakit relaps.

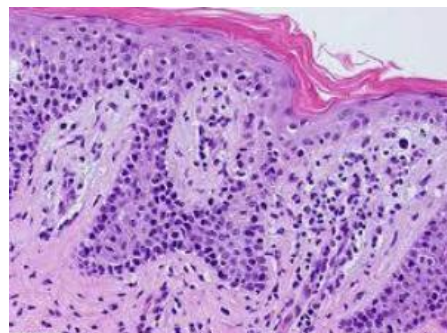


Gambar 1. Lesi tumor di kulit

Diskusi

Diagnosis pasti mycosis fungoides ditegakkan dari biopsi lesi kulit. Pemeriksaan IHC (*immunohistochemical*) meliputi CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD26, CD56, TIA1, granzyme B, β F1. Mycosis fungoides adalah tipe terbanyak dari limfoma non-hodgin kutan, jenis sel T dengan derajat keganasan rendah.^[1] Gambaran PA yang khas adalah adanya mikroabses *Pautrier* (infiltrasi intradermal sel-sel atipik kecil). Dikenal beberapa subvarian mycosis

fungoides yaitu *folliculotropic*, *pagetoid reticulosis*, dan *granulomatous slack skin*.^[5,6]



Gambar 2. Gambaran PA (mikroabses Pautrier)

Pemeriksaan lain adalah pemeriksaan gen TCR (*T-cell receptor*) dengan metode PCR. Biopsi pada KGB juga bisa dilakukan bila lesi kulit meragukan. Laboratorium CBC (*complete blood count*) untuk mencari morfologi sel Sezary (sindrom sezary). *The International Society for Cutaneous Lymphomas* (ISCL) menetapkan kriteria untuk pemeriksaan sindrom sezary yaitu adanya sel sezary $1000/\text{mm}^3$, rasio CD4 ke CD8 ≥ 10 , kenaikan limfosit count dengan adanya sel T klon di darah dengan pemeriksaan PCR, dan sel T klon dengan kromosom abnormal. Bila ada kecurigaan transformasi ke arah sel T besar maka direkomendasi untuk memeriksa CD30.^[3,6,7,8] Biopsi sumsum tulang dilakukan bila terdapat kecurigaan keterlibatan sumsum tulang atau organ *viscera*. Adanya keterlibatan darah tepi juga meningkatkan kemungkinan keterlibatan sumsum tulang. Biopsi sumsum tulang tidak untuk staging.^[3]

Pemeriksaan pencitraan diperlukan untuk *staging*. Foto rontgen thorax saja bisa dilakukan bila lesi terbatas T1 atau T2 dan tanpa keterlibatan KGB atau darah perifer. CT-Scan dengan kontras atau PET-CT untuk penyakit \geq T2, transformasi sel T besar atau folikuler, adanya adenopati, atau keterlibatan darah tepi.^[3,7,8]

Pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan rontgen thorax dan *screening* sel sezary darah tepi sehingga membuat *staging* menjadi tidak akurat. Acuan klasifikasi untuk *staging* adalah klasifikasi TNMB berdasarkan rekomendasi EORTC.

Berbagai macam jenis terapi lokal maupun sistemik dapat diberikan untuk mycosis fungoides. Terapi-terapi tersebut antara lain kortikosteroid topikal, kemoterapi topikal dengan mechlorethamin (nitrogen mustard) atau carmustin (BCNU), psoralen-radiasi ultraviolet A (PUVA), radiasi ultraviolet B (UVB), radiasi elektron seluruh permukaan kulit (TSEBT), radiasi lokal, interferon alfa dengan/tanpa kombinasi terapi topikal, kemoterapi tunggal atau kombinasi kemoterapi, bexaroten (topikal gel atau oral), retinoid, imiquimod, dan denileukin diftitox. Terapi lokal yang paling sering dipakai adalah kortikosteroid topikal. Selanjutnya yang paling banyak dipakai lagi adalah fototerapi psoralen-ultraviolet A (PUVA).^[1,2,10]

Tabel 1. TNMB rekomendasi EORTC dan Stadium Grup

TNMB (Rekomendasi EORTC)	
Skin	T1 Limited patches, papules and/or plaques covering < 10% of the skin surface
	T2 Limited patches, papules and/or plaques covering ≥ 10% of the skin surface
	T3 One or more tumors (≥ 1 cm in diameter)
	T4 Confluence of erythema ≥ 80% body surface area
Node	N0 No clinically abnormal peripheral lymph nodes; biopsy not required
	N1 Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histopathology Dutch Gr 1 or NCI LN 0-2
	N2 Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histopathology Dutch Gr 2 or NCI LN 3
	N3 Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histopathology Dutch Gr 3-4 or NCI LN 4
	Nx Clinically abnormal peripheral lymph nodes; no histologic confirmation
Visceral	M0 No visceral organ involvement
	M1 Visceral involvement (must have pathology confirmation and organ involved should be specified)
Blood	B0 Absence of significant blood involvement ≤ 5% of peripheral blood lymphocytes are atypical (Sezary) cells
	B1 Low blood tumor burden: > 5% of peripheral blood lymphocytes are atypical (Sezary) cells but does not meet the criteria of B2
	B2 High blood tumor burden: ≥ 1000/mcL Sezary cells with positive clone
STADIUM GRUP	
Stadium IA	T1 N0 M0
Stadium IB	T2 N0 M0
Stadium IIA	T1-2 N1 M0
Stadium IIB	T3 N0-1 M0
Stadium IIIA	T4 N0 M0
Stadium IIIB	T4 N1 M0
	T1-4 N2 M0
Stadium IVA	T1-4 N3 M0
Stadium IVB	any T, any N, M1

NCCN membagi terapi sistemik menjadi kategori A dan kategori B. Yang termasuk terapi sistemik kategori A adalah retinoid, interferon, HDAC-inhibitor (vorinostat), fotoparesis ekstrakorporeal, danileukin difitoks, dan metotrexat ≤ 100mg per minggu. Sedangkan kategori B dikelompokkan lagi dalam lini 1 dan lini 2. Lini 1 adalah doxorubisin dan gemcitabin. Lini 2 adalah klorambusil, pentostatin, etoposid, cyclofosamid, temozolomid, metotrexat > 100mg per minggu, dan bortezomib.^[10]

Radioterapi (RT)

Radioterapi (RT) dapat memberikan respon komplrit terapi dengan dosis kurang lebih 30 Gy. Pada T1 yang dilakukan RT didapatkan > 80% terjadi respon komplrit dari lesi. Sedangkan untuk lesi T4 turun menjadi 20-30%. *Relaps free survival* 5 tahun untuk lesi T1 adalah 40-60% dibandingkan hanya 10% untuk T4.^[9] Pada T2 dan T3 yang diterapi dengan TSEBT ditambah ajuvan topikal mechlorethamine hydrochloride (MOP) dibanding topikal

mechlorethamine hydrochloride (MOP) saja memberikan hasil respon komplrit sebesar 76% vs 44% untuk T2 dan 44% vs 8% untuk T3. Dosis total tidak disarankan < 30 Gy. Respon komplrit RT mencapai sebesar 94% bila diberikan dosis total ≥ 30 Gy dibanding hanya 55% bila diberikan dosis total 10-20 Gy.^[9,13,14]

RT elektron lokal merupakan terapi yang efektif pada lesi yang terlokalisir / stadium dini. CTV ditentukan 2 cm perluasan dari GTV. Energi elektron ditentukan berdasarkan kedalaman volum target. Teknik RT pada lesi T1 adalah RT lokal, sedangkan lesi ≥ T2 adalah RT elektron seluruh kulit (TSEBT).^[1,2,9]

Teknik TSEBT merupakan teknik RT yang rumit dengan jumlah lapangan yang banyak dan memperhitungkan dosis antar lapangan. Volum target dari RT meliputi epidermis dan dermis, bagian tubuh yang tebal seperti lipatan siku atau lesi tumor yang paling dalam menjadi acuan kedalaman RT. Pada lesi yang luasnya > 10% luas permukaan tubuh tanpa

adanya massa tumor, umumnya dipilih elektron energi 6 MeV dimana cakupan energi yang diterima kulit setara sebesar 4 MeV. Jarak antara pasien dan source adalah 300 cm. Pasien berdiri pada papan rotasi yang dapat diputar 60° yang dapat digerakkan ke 6 arah posisi terapi pasien. Pasien diterapi pada 6 posisi 2 hari per siklus. Hari pertama dilakukan 3 lapangan (anterior-posterior / AP, left-posterior oblique / LPO, dan right-posterior oblique / RPO), dan hari kedua dilakukan 3 lapangan juga (posterior-anterior / PA, left-anterior oblique / LAO, dan right-anterior oblique / RAO). Dua hari ini disebut 1 siklus RT. Gantri diarahkan 90° tegak lurus terhadap sumbu y pasien, dan portal superior dan inferior diarahkan 20° dari garis horisontal membentuk sudut 70° dan 110° . Sudut gantri ini untuk mencangkupi homogenitas dosis pada seluruh tubuh.^[13,14]

Di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo pasien diradiasi dengan posisi tidur pada lantai, dengan jarak 300 cm dari source. Untuk memposisikan pasien dengan arah radiasi dibuat bantal khusus sebagai ganjal. Gantri berada pada posisi 0° . Mata dan kuku di berikan blok timbal setebal 2 mm atau ditambah bolus yang tebal untuk menghindari kerusakan lensa mata dan jaringan *nail bed* pada jari-jari.

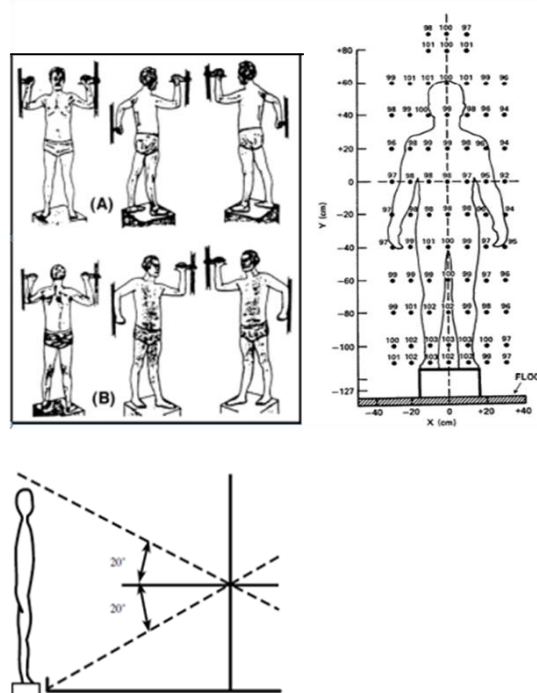
Dosis perfraksi pada teknik TSEBT adalah 1-1,75 Gy per hari, sehingga dalam satu siklus RT diberikan dosis 2-3,5 Gy. Waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan RT ini berkisar 6-10 minggu. Ditambahkan booster 10 Gy perminggu untuk meradiasi area badan tertentu seperti telapak kaki dan perineal yang sebelumnya tidak menerima radiasi secara adekuat.^[13,14]

Stadium IA (T1N0M0) manajemen terapinya sesuai guideline terapi NCCN 2010^[10] adalah terapi lokal, termasuk salah satunya adalah RT lokal. Terapi lokal dapat diulang lagi bila dikemudian hari terjadi relaps lokal. Pasien ini diterapi dengan RT lokal elektron 12 MeV, luas lapangan 20 x 20 cm. Ditambahkan bolus 1 cm ditengah dan 1,5 cm di tepi-tepinya untuk mencapai homogenitas dosis. Dosis total yang ditetapkan adalah 40 Gy dengan fraksinasi sebesar 2 Gy perhari. Pada kasus progresif dan *refractory* teknik RT lokal diganti menjadi TSEBT atau terapi sistemik dengan atau tanpa terapi lokal seluruh kulit. Pasien dengan subvarian *folliculitropic*, atau transformasi sel besar maka RT juga dilakukan dengan teknik TSEBT atau terapi sistemik kategori A atau B dengan atau tanpa terapi lokal seluruh kulit. Sedangkan adanya keterlibatan darah

tepi terapi pilihannya adalah terapi sistemik dengan atau tanpa terapi lokal. Dengan demikian penentuan stadium B sangat penting dilakukan karena berpengaruh terhadap tatalaksana terapi.

Pada stadium IIB tanpa adenopati RT lokal merupakan pilihan terapi dilanjutkan dengan terapi lokal seluruh kulit. TSEBT atau RT lokal pasca terapi sistemik menjadi pilihan terapi untuk stadium lain. Sedangkan adanya keterlibatan KBG maka dilakukan terapi sistemik dilanjutkan RT lokal bila diperlukan.^[8,10]

Satu tahun pasca RT tidak didapatkan adanya keluhan dari pasien ini maupun penyakit relaps. Dengan demikian pasien dapat mentoleransi radiasi lokal yang diberikan.



Gambar 3. Posisi pasien dalam terapi teknik TSEBT

Kesimpulan

Mycosis fungoides termasuk penyakit limfoma non-hodgkin kutan jenis sel T. Diagnosis pasti ditegakkan dengan biopsi tumor. Harus dilakukan *screening* darah tepi untuk mencari ada-tidaknya sel sezary (penyakit sindrom sezary). Pemeriksaan pencitraan minimal sebagai *staging* adalah rontgen thorax. RT menjadi salah satu modalitas terapi yang banyak berperan. RT elektron lokal dengan dosis 40 Gy merupakan terapi yang efektif untuk pasien ini.

Daftar Pustaka

1. National Cancer Institute, Mycosis fungoides and sezary syndrome treatment. Available from: URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/mycosis-fungoides/healthprofessional>. Accessed: April 5, 2010
2. Dabaja B, Ha CS, Cox JD. Leukemias and lymphomas. In: Cox JD, Ang KK, editors. Radiation oncology, rationale technique result 9th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p.875-902.

3. Keehn CA, Belongie IP, et al. The diagnosis, staging, and treatment option for mycosis fungoides. *Cancer Control* 2007;14:102-112.
4. Kadin ME. Latest lymphoma classification in skin deep. *Blood* 2005; 105(10):3759.
5. Girardi M, Heald PW, Wilson L.D. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Eng J Med* 2004;350:1978-88.
6. Willemze R, Jaffe ES, et al. WHO-EORTC classification of cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
7. Olsen E, Vonderheld E, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-1722.
8. Trautinger F, Knobler R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides / sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014-1030.
9. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How i treat mycosis fungoides and sezary syndrome. *Blood* 2009;114:4337-4353.
10. National Comprehensive Cancer Network, Clinical recommendations. Available from: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp/non-hodgkin's_lymphomas. Accessed: April 12, 2010
11. Halpern SM, Vanstey A, et al. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2000;142:22-31.
12. Taylor DK, Vanstey A, et al. Guidelines for dosimetry and calibration in ultraviolet radiation therapy: a report of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;146:755-763.
13. Stevens Jr KR. Cancer of the skin, including mycosis fungoides. In: Khan FM, editor. *Treatment planning in radiation oncology* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.388-389.
14. Shouman T, Aguib N, et al. Total skin electron beam therapy (TSEBT) in the management of mycosis fungoides: single institution experience. *J Egyptian Nat Cancer Inst* 2003;15: 275-283.



Laporan Kasus

Stereotactic Radiosurgery (SRS) pada Adenoma Hipofise

Rudiyo¹, M. Djakaria¹, Renindra A. Aman², Arie Munandar¹

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:

Diterima 17 Mei 2010

Disetujui 24 Mei 2010

Alamat Korespondensi:

Dr. Rudiyo,

Departemen Radioterapi RSUPN

Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas

Kedokteran Universitas Indonesia,

Jakarta

Email: rudiyoumed@yahoo.co.id

Abstrak / Abstract

Adenoma hipofise adalah tumor yang sering terjadi dan dijumpai antara 10 dan 20% dari seluruh tumor primer otak. Manajemen dari adenoma hipofise memerlukan pendekatan secara multidisiplin untuk menentukan pasien-pasien yang tepat dan sesuai dalam penanganannya baik secara terapi obat-obatan, operasi, radiasi fraksinasi, dan radiosurgery (SRS), atau dengan kombinasi.

Kata kunci: adenoma hipofise, radiasi fraksinasi, stereotactic radiosurgery (SRS)

Pituitary adenomas are common neoplasms and represent between 10 and 20% of all primary brain tumors. Management of pituitary adenomas requires a multidisciplinary approach to properly select which patients are suitable for different approaches with medical therapy, surgery, fractionated radiotherapy, and radiosurgery or combination of these.

Key words: pituitary adenoma, fractionation radiation, stereotactic radiosurgery (SRS).

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Sejarah Stereotactic Radiosurgery

Pada tahun 1951, Lars Leksell membuat suatu istilah *stereotactic radiosurgery* (SRS). Suatu inovasi yang tiada henti, tujuannya adalah untuk membuat atau menciptakan suatu metoda yaitu: “*the non-invasive destruction of intracranial...lesions that may be inaccessible or unsuitable for open surgery*”. Prosedur yang pertama kali dilakukan adalah dengan menggunakan tabung X-ray ortovoltage, disangkutkan atau ditempelkan pada suatu model yang sekarang kita kenal dengan nama *Leksell stereotactic frame*, untuk mengobati beberapa pasien dengan trigeminal neuralgia. Setelah mencoba dan mempunyai pengalaman dengan sinar partikel dan linear accelerator, Leksell, dkk menciptakan atau merancang suatu model yaitu Gamma Knife (GK), yang mengandung 201 buah sumber cobalt (Co^{60}). Alat yang pertama dioperasikan pada tahun 1968. Pada era sebelum digunakan computed tomography (CT), pengobatan ini terbatas pada pasien-pasien dengan kelainan pembuluh darah seperti arteriovenous malformations (AVMs) dan acoustic neuroma, yang bisa didapatkan dengan menggunakan pencitraan angiography dan juga dengan polytomography.^[1]

Pada waktu yang bersamaan, pekerjaan tersebut dilanjutkan di tempat lain yang berfokus pada radiasi dengan partikel berat (*heavy particle*).

Kemudian dengan ditemukannya CT pada pertengahan tahun 1970, dan MRI 10 tahun kemudian, membuka kemungkinan untuk langsung menyinar tumor dan jaringan lunak yang lain yang terletak di dalam tulang tengkorak.^[1,2]

Stereotactic Radiosurgery

Stereotactic radiosurgery adalah salah satu teknik untuk memberikan radiasi langsung secara akurat dan dengan dosis tinggi yang sesuai dengan bentuk target pada intrakranial yang didefinisikan dengan menggunakan pencitraan secara stereotactic untuk menciptakan respon radiobiologi yang diharapkan dimana juga sekaligus meminimalkan dosis radiasi ke jaringan normal sekitar dan diberikan hanya satu sesi atau fraksi.^[1]

Penurunan dosis (*dose fall-off*) diluar target sangat tajam, jadi hanya target (tumor) dan jaringan normal yang terletak tepat disekitar tumor saja yang masuk dan ikut di dalam daerah yang mendapatkan dosis tinggi. Teknik ini memberikan kenyataan bahwa toleransi radiasi pada jaringan normal itu adalah tergantung volume yang terkena radiasi (*volume-dependent*). Dengan teknik ini resiko komplikasi untuk setiap dosis radiasi yang diberikan terhadap jaringan normal dikurangi atau dieliminasi dimana yang biasanya termasuk di dalam volume radiasi yang kita berikan dengan teknik radioterapi konvensional.^[1,2]

Kemajuan dalam bidang pencitraan, komputer, dan perencanaan (*planning*) terapi pada dua puluh tahun terakhir ini telah membawa kita ke perkembangan teknik stereotactic radiosurgery dan aplikasinya yang luas. Keberhasilan dari pengalaman-pengalaman klinis dengan radiosurgery intrakranial untuk beberapa aplikasi telah membawa kita untuk melihat kembali proses dari radiobiologinya. Pengurangan dari margin pada teknik radiasi radiosurgery membuat keakurasian target definisi menjadi lebih kritis dan teramat penting. Penggambaran kontur dari beberapa pencitraan yang berlainan atau dokter biasa digunakan untuk mengurangi kesalahan dari target yang akan di radiasi.

Tabel 1. Key requirement for optimal stereotactic irradiation^[2]

Requirement	Rationale
Small target/treatment volume	Reducing the volume of normal and target tissue irradiated to high doses improves tolerance
Sharply defined target	Can be treated with little or no extra margin of surrounding normal tissue and/or without unintentional under-dosage of the target (marginal miss)
Accurate radiation delivery	No margin of normal tissue needed for setup error and/or reduced chance of underdosing target
High conformality	Reduces the treatment volume to match the target volume
Sensitive structures excluded from target	Dose-limiting structures (such as optic chiasm, spinal cord) should be able to be defined and excluded from the target volume to limit the risk of radiation injury

Tumor Jinak

Sedikit diketahui tentang sensitifitas dari fraksinasi terhadap tumor jinak. Sepertinya kondisi hipoksia yang memegang peranan penting dalam hal ini; satu perkiraan untuk rasio α/β untuk tumor jinak meningioma pada parasella adalah 3,3 Gy, sama seperti respon lambat pada jaringan normal. Untuk tumor- tumor jinak seperti AVM, skenario yang akan terjadi adalah target dan jaringan normal yang terletak disekitar tumor keduanya akan memberi respon yang sama terhadap efek radiasi, seperti efek lambat pada jaringan normal, yang mempunyai arti yaitu manfaatnya hanya sedikit terhadap radiasi fraksinasi.^[1,3,4]

Hampir semua tumor-tumor jinak intrakranial bisa diberikan radiasi dengan teknik radiosurgery, fractionated stereotactic radiosurgery (FSR), atau stereotactic radiotherapy (SRT). Angka dari kontrol lokal terhadap tumor cukup tinggi pada radiosurgery, dengan dosis yang diberikan (*prescribe*) berkisar antara 12–14 Gy.^[1,4,5] Kondziolka, dkk mengevaluasi kontrol tumor jangka panjang pada 285 pasien yang melakukan radiosurgery untuk tumor-tumor jinak intrakranial antara tahun 1987 sampai 1992, dengan follow-up rata-rata 10 tahun.^[2,3] Ini termasuk 157 orang pasien-pasien dengan vestibular schwannoma, 10 orang dengan schwannoma saraf kranial lainnya, 85

orang dengan meningioma, 28 orang dengan adenoma hipofise, dan 5 orang dengan craniofaringioma. 40% dari pasien mendapatkan operasi reseksi dan 5% mendapatkan radiasi. Mereka menemukan hasil 95% dari 285 pasien mendapatkan kontrol lokal pada tumor dengan pencitraan (didapati 63% regresi dari tumor dan 32% tidak dijumpai adanya perkembangan atau pertumbuhan dari tumor). Secara menyeluruh kontrol tumor adalah 95% (271/285 pasien) dalam 15 tahun *follow-up*. Dan 5% pasien, dijumpai adanya perkembangan atau pertumbuhan dari tumor. Reseksi dilakukan setelah itu pada pasien-pasien yang dijumpai adanya pertumbuhan dari tumor setelah radiosurgery.^[2,4,6,7,8]

Adenoma Hipofise

Adenoma hipofise terjadi pada 3-4 per 100.000 orang dan mempunyai persentase 10-12 % dari seluruh tumor intrakranial. Tumor berasal dari adenohipofisis dan bertumbuh lambat.^[1,3] Pada 70 % kasus, produksi hormon meningkat, terutama prolaktin, adenocorticotrophic hormone (ACTH), atau kortisol, dan yang jarang thyroid-stimulatin hormone (TSH) atau gonadotropin. Tumor adenoma yang besar dapat mengakibatkan penekanan pada chiasma dan mengakibatkan gangguan melihat (seperti hemianopsia bitemporal) atau insufisiensi dari kelenjar sendiri, kira-kira 20% dari pasien menderita nyeri kepala. Beberapa tumor dapat berkembang ke arah lateral dan mengakibatkan penekanan pada struktur pembuluh darah (seperti sindrom sinus cavernosus) dan bisa mengakibatkan oftalmoplegia. Pertumbuhan ke arah hipotalamus sering mengakibatkan pelepasan hormon adenohipofisis dan bisa berakibat terjadinya panhypopituitarism.

Adenoma hipofise telah diterapi dengan radiosurgery selama lebih kurang 40 tahun. Penatalaksanaan dari adenoma hipofise memerlukan pendekatan secara multidisiplin untuk menentukan terapi medis apa yang paling tepat terhadap pasien tersebut. Terapi yang bisa diberikan seperti terapi medis dengan obat-obatan, operasi, radioterapi dengan fraksinasi, dan radiosurgery, atau kombinasi dari yang tersebut diatas. Kebanyakan pasien mempunyai keluhan dengan gangguan visual, terutama dengan hemianopsia atau yang lebih berat, akan lebih baik jika diberikan tindakan operasi dekompresi terlebih dahulu. Prolaktinoma biasanya diberikan terapi medis dengan obat-obatan terlebih dahulu. Dan kebanyakan adenoma hipofise dengan ukuran tumor yang kecil, dimana target volume bisa dipisahkan dari saraf mata, adalah kandidat yang baik untuk dilakukan radiosurgery. Beberapa data mengatakan SRS akan memberikan perbaikan yang lebih cepat dari abnormalitas terhadap tumor-tumor yang aktif secara hormonal dibandingkan dengan radiasi fraksinasi (waktu rata-rata untuk perbaikan 8,5 vs 18 bulan). Sheehan, dkk melaporkan 43 pasien yang diterapi SRS dengan menggunakan

Gamma Knife untuk sindrom Cushing. 63% mendapatkan angka *free-cortisol* yang normal atau sedikit di bawah normal pada waktu rata-rata 12,1 bulan setelah SRS. Komplikasi yang diakibatkan oleh SRS untuk tumor-tumor hipofise sangat jarang. Dari 1300 pasien yang mendapat terapi radiosurgery untuk adenoma hipofise, 0.3% menderita kebutaan untuk sementara, 0.7% kehilangan setengah lapangan pandang, 0.9% sebagian defisit okulomotor.^[2,6,7,8]

Tabel 2. Radiation dose plan for pituitary adenoma and total dose 5/5^[2]

Radiation	Dose at Target Volume	Chiasma and CN II	CN III-VI	Brain Tissue	Rest of Pituitary Gland/Hypothalamus
Radiosurgery	≥12-13 Gy for STH-secreting and all inactive adenomas	≤8 Gy	CN V ≤12 Gy, otherwise ≤15 Gy	≤10 mL with dose of >10 Gy	≤20 Gy maximum protection
Single-dose RT	≥15 Gy for all other adenomas				
Fractionated RT	SD 1.8 Gy, TD 45.0 Gy (microadenoma), 50.4 Gy (macroadenoma)	≤50 Gy; maximum protection!	≤60 Gy; maximum protection!	≤50 Gy brainstem, ≤60 Gy rest of brain	≤50 Gy maximum protection

CN, cranial nerve; RT, radiotherapy; STH, SD, single dose; TD, total dose.

Tabel 3. Radiation Therapy Dosing Guidelines^[1,2]

TUMOR TYPE	SRT 1.8 Gy/fraction	SRS (optic chiasma ≤ 9 Gy)
Non-functioning	50.4 (45 – 50.4) Gy	15 (12 – 20) Gy to margin
Functioning	50.4 (50.4 – 54) Gy	25 (15 – 30) Gy to tumor margin

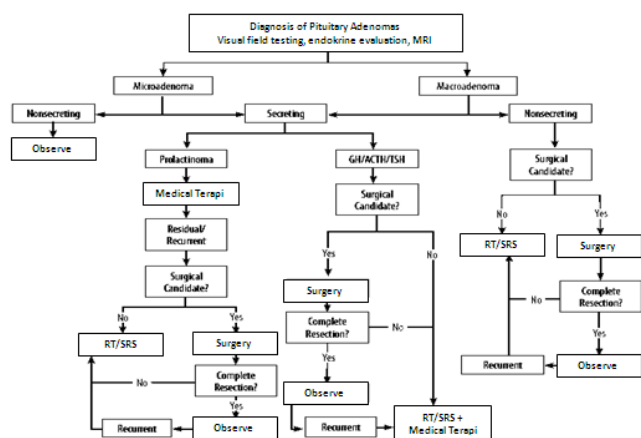
untuk dilakukan MRI otak. Dari hasil MRI otak dikatakan ada massa pada intrasella kemudian pasien dirujuk ke bedah saraf dan disana dianjurkan untuk dilakukan operasi transfenoid pasien menjalankan operasi bulan April 2009. Setelah operasi mata kiri membaik dan sudah tidak ada gangguan pada visus. Sekarang pandangan mata kiri baik. Kejang tidak dijumpai, nyeri kepala tidak dijumpai.

Pemeriksaan mata, status oftalmologikus segmen anterior ODS: tenang, pupil: isokor. Refleks cahaya (+). Visus: Av. OD: 6/10, Av. OS: 6/10. Tonometri: T. OD: 17mmHg, T. OS: 15mmHg. Funduskopi: kedua mata baik. Kesimpulan: Saat ini lapang pandang ODS kembali / relatif baik. Hemianopsia negatif. Tajam penglihatan relatif baik. Laboratorium: DPL (13/4/09): Hb: 12,8 g/dl, leukosit: 7.740/uL, trombosit: 265.000/uL

Pasien dilakukan tindakan stereotactic radiosurgery (SRS) pada bulan agustus 2009 dengan dosis 9,5 Gy pada isodosis 70% dengan jumlah lapangan radiasi sebanyak 23 arah (23 *active beams*).

MRI kepala (pre-operasi) dikatakan pada daerah sella tampak pembesaran sella tursica yang disertai dengan massa tumor intrasellar dengan permukaan lobulasi (ukuran potongan aksial 2,42 x 2,33 cm, potongan coronal 2,25 x 2,69 cm dan pada potongan sagital ukuran 2,37 x 2,78 cm). Massa tersebut menunjukkan *enhancement* homogen intratumoral dengan ekstensi ke suprasella (membentuk gambaran *figure of eight*), dengan pendesakan chiasma optikus. Selain itu tak terlihat infiltrasi ke sinus cavernosus maupun *encasement* carotis siphon.

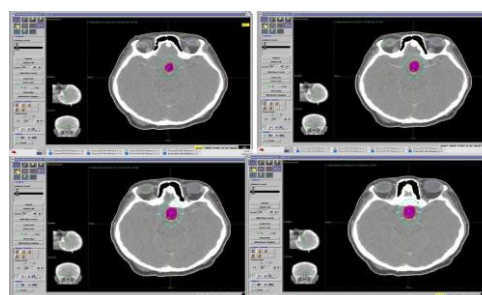
MRI kepala (post-operasi 3 bulan) dikatakan pada daerah sella tampak pembesaran sella tursica yang disertai dengan massa tumor intrasellar dengan permukaan lobulasi (ukuran potongan aksial 1,68 x 1,24 cm, potongan coronal 1,35 x 1,19 cm, potongan sagital 1,79 x 1,57 cm). Massa tersebut menunjukkan *enhancement* homogen intratumoral dengan ekstensi ke suprasella (membentuk gambaran *figure of eight*), dengan pendesakan chiasma optikus. Selain itu tak terlihat infiltrasi ke sinus cavernosus maupun *encasement* carotis siphon. Kesan: dibandingkan MRI sebelumnya tampak massa tumor intrasellar sedikit mengecil.

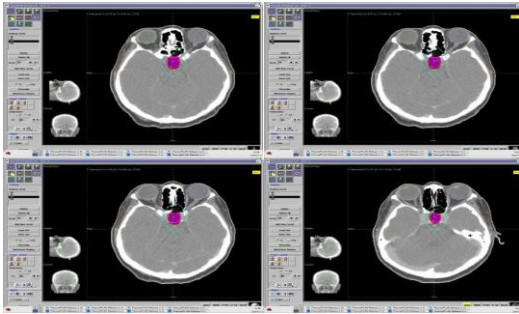


Gambar 1. Treatment algorithm for pituitary gland tumors^[4]

Laporan Kasus

Seorang wanita usia 50 tahun datang ke poliklinik Radioterapi dengan keluhan adanya gangguan pandangan pada daerah lateral pada mata kiri (hemianopia lateral) sejak bulan Maret 2009. Pandangan mata kiri makin hari makin terganggu. Kemudian pasien periksa ke dokter mata, disuruh





Gambar 2. Planning radiotherapy

Diskusi

Adenoma hipofise telah diterapi dengan radiosurgery selama lebih kurang 40 tahun. Penatalaksanaan dari adenoma hipofise memerlukan pendekatan secara multidisiplin untuk menentukan terapi medis apa yang paling tepat terhadap pasien tersebut. Pada 70 % kasus, produksi hormon meningkat, terutama prolaktin, adenocorticotrophic hormone (ACTH), atau kortisol, dan yang jarang thyroid-stimulatin hormone (TSH) atau gonadotropin. Tetapi pada pasien ini tidak dijumpai adanya peningkatan nilai-nilai hormonal. Jadi pada pasien-pasien seperti ini biasanya tidak perlu untuk memulai terapi dengan obat-obatan. Yang perlu diperhatikan adalah nilai-nilai hormonal setelah dilakukan tindakan radiasi baik itu berupa stereotactic radioterapi (SRT)

Tabel 4. Selected Series of Radiosurgery for Nonfunctioning Pituitary Adenomas^[2,9,10]

Selected Series of Radiosurgery for Nonfunctioning Pituitary						
Author	Year	No. of patients	Mean dose (months)	Mean dose (Gy)	Tumor control (crude)	Induced hypopituitarism
Monkry et al	1999	31	21	13.8	97%	2 patients
Izawa et al	2000	23	30.1	19.5	95.6%	None
Sheehan et al	2002	42	31.2	16	98	None
Feigl et al	2002	61	55.2*	15*	94%*	100%, 8-y actuarial* 4%*
Petrovich et al	2003	56	41	15	100	
Pollock & Carpenter	2003	33	Median 43	Median 16	97	41%, 5-y actuarial
Muacevic et al	2004	51	Median 21.7	Median 16.5	90%, 6-y actuarial	2 patients
Picozzi et al	2005	51	40.6	16.5	89.8%, 5-y actuarial	Not reported

*Of a larger series including functioning adenomas

Tabel 5. Laboratorium dari pasien

	27/3/09	23/10/09
FSH	36,88	33,91
LH	13,26	14,23
Prolaktin	14,13 (N=4,79-23,3 ng/ml)	7,90
Estradiol	< 5	< 5
Progesterone	0,126	--
Growth hormone basal	0,007 (N<10 ng/ml)	< 0,05

atau stereotactic radiosurgery (SRS). Karena pada beberapa keadaan dapat terjadi gejala hipopituitarism. Dan kemungkinan dan persentase dapat dilihat pada table 4. Dari table 4 dapat dilihat kemungkinan persentase terjadinya hipopituitarism berkisar 41% dalam 5 tahun (*Pollock and Carpenter*) dan 100% dalam 8 tahun (*Feight, dkk*).^[1,2] Jadi pada pasien-pasien setelah dilakukan terapi radiasi kita harus melakukan cek-up rutin setiap 6 bulan untuk melihat lokal tumor dan adanya gangguan atau gejala terjadinya hipopituitarism akibat radiasi dan gejala-gejala gangguan melihat akibat efek radiasi yang kena ke n.optikus dan chiasma optikus. Pemeriksaan-pemeriksaan yang dilakukan seperti laboratorium lengkap beserta hormonal (FSH, LH, Prolaktin, Estradiol, Progesterone, Growth Hormone Basal), pemeriksaan mata untuk lapangan pandang (Campimetry) dan imaging (CT-scan dengan kontras atau MRI).

Kesimpulan

Adenoma hipofise adalah tumor intrakranial. Tumor berasal dari adenohipofisis dan bertumbuh lambat. Adenoma hipofise telah diterapi dengan radiosurgery selama lebih kurang 40 tahun. Penatalaksanaan dari adenoma hipofise memerlukan pendekatan secara multidisiplin untuk menentukan terapi medis apa yang paling tepat terhadap pasien tersebut. Terapi yang bisa diberikan seperti terapi medis dengan obat- obatan, operasi, radioterapi dengan fraksinasi, dan radiosurgery, atau kombinasi.

Daftar Pustaka

- Chin LS, Regine WF. Principles and practice of stereotactic radiosurgery. NY: Springer; 2008.p.1-7, p.51-60
- Halperin, Edward C, Perez, et al. Perez and Brady's Principle and Practise of Radiation Oncology 5th ed: Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p. 378-388
- Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. Science 2003;300: 1155-1159
- Brady LW, Heilmann HP, Nieder MM, et al. Radiation oncology: An evidence- based approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.501-509

5. Szeifert GT, Massager N, DeVriendt D, et al. Observation of intracranial neoplasm treated with gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002;97:623-626
6. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:476-486
7. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerve and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1177-1181
8. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, et al. Cyberknife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery* 2004; 55: 89-98
9. Caruso M, Shaw E, Davis D. Radiation treatment of growth hormone secreting pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(Suppl):121-122
10. Choi JY, Chang JH, Chang JW, et al. Radiological and hormonal responses of functioning pituitary adenomas after gamma knife radiosurgery. *Yonsei Med J* 2003;44:602-607



Penelitian

Brakhiterapi Implant sebagai Booster Pasca BCT

Rosmita Ginting¹, Soehartati A. Gondhowiardjo², Ratnawati Soediro²

1. Bagian Radioterapi RSUP Adam Malik, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:

Diterima 10 Mei 2010

Disetujui 24 Mei 2010

Abstrak / Abstract

Latar Belakang: *Breast Conserving Surgery* (BCS) dan Radioterapi (RT) telah dilakukan sejak tiga dekade terakhir ini dan merupakan modalitas utama terapi Kanker Payudara (KPD) stadium dini. Metoda pemberian booster ini bisa dengan brakhiterapi implant, yaitu penempatan sumber radioaktif kedalam jaringan payudara untuk menghantarkan dosis radiasi yang tinggi pada *tumor bed*.

Metode: Evaluasi retrospektif terhadap 59 penderita KPD stadium dini I-IIIB antara tahun 2001-2008 yang telah menjalani BCS dan radiasi eksterna 50 Gy dilanjutkan Booster brakhiterapi implant 9-10 Gy. Penilaian kosmetik dilakukan secara subyektif untuk kesan puas, sedang dan mengeluh.

Hasil: Dengan median follow-up 50 bulan (12-96 bulan) didapatkan angka kesintasan hidup 74,6%, dengan angka kekambuhan lokal 3,3% sedangkan metastasis jauh 25,4%. Penilaian kosmetik secara subyektif didapatkan kesan puas 90%, sedang 5%, dan mengeluh 5%.

Kesimpulan: Brakhiterapi implant dengan *high dose rate* memberikan hasil kontrol lokal yang baik dan kosmetik yang memuaskan.

Kata kunci: *breast conserving surgery*, booster brakhiterapi implant, kontrol lokal, kosmetik

Alamat Korespondensi:

Dr. Ratnawati Soediro,

Departemen Radioterapi RSUPN

Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas

Kedokteran Universitas Indonesia,

Jakarta

Email: ratnasoediro@gmail.com

Background: *Breast Conserving Surgery* (BCS) and *Radiotherapy* (RT) of the conserved breast have become widely accepted during the past three decades for the treatment of early-stage breast cancer. The method for administration of this boost is usually implant brachytherapy. The implant brachytherapy is the placement of radioactive in the mammary tissue delivering high dose to the tumor bed.

Method: Retrospective analysis with 59 patients of early breast cancer (stage I-IIIB) in 2001-2008 underwent BCS and external irradiation 50 Gy followed by Implant Brachytherapy Booster 9-10 Gy. Subjective cosmetic analysis divided into good, moderate, and poor.

Results: With median follow-up was 50 months (12-96months), the Overall Survival, local recurrence, and distant metastases were 74,6%, 3,3% and 25,4% respectively. Subjective cosmetic analysis were good 90%, moderate 5%, and poor 5%.

Conclusion: Brachytherapy implant is a good method for treating the tumor bed, with high dose rates, offering high rates of local control and very good cosmetic results.

Keywords: *breast conserving surgery*, implant brachytherapy, local control, cosmetic

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Kanker payudara (KPD) merupakan keganasan terbanyak pertama pada wanita di Indonesia saat ini. Data tahun 2006 dari 24 rumah sakit di Jakarta KPD menempati urutan pertama 34,48% diikuti kanker mulut rahim 16,13%.^[1] Pengobatan KPD dapat merupakan pengobatan ekstensif dengan pembedahan radikal dengan atau tanpa radioterapi

hingga suatu pengobatan yang lebih konservatif dengan *Breast Conserving Treatment* (BCT) di mana radiasi merupakan bagian integral dengan pembedahan.^[2]

Sejak tiga dekade ini telah berkembang suatu metoda terapi KPD stadium dini yaitu *Breast Conserving Therapy* (BCT) yang terdiri dari *Breast Conserving Surgery* (BCS) diikuti dengan Radioterapi (RT) dengan atau tanpa kemoterapi. Banyak penelitian

menunjukkan bahwa tindakan BCT memberikan kontrol lokal dan kesintasan hidup sama dengan Mastektomi Radikal Klasik ataupun Mastektomi Radikal Modifikasi (MRM) bahkan BCT memberikan hasil kosmetik yang lebih baik, tindakan ini tidak menyebabkan deformitas dada, gangguan pergerakan leher dan bahu dan memperkecil trauma psikologik pasien karena tidak kehilangan payudara.^[2,3,4]

Keuntungan BCT adalah bila terjadi kekambuhan dapat dilakukan tindakan bedah penyelamatan berupa BCT ulangan dengan melakukan eksisi luas (*secondary wide excision*) atau mastektomi dengan hasil yang cukup memuaskan.

Faktor prognostik yang berhubungan dengan kekambuhan lokal dan kesintasan hidup yang berasal dari tumor (*intrinsic*) adalah ukuran dan letak tumor, keterlibatan kelenjar, jenis histopatologik, tepi sayatan, kecepatan proliferasi, umur, status hormonal (reseptor estrogen dan progesteron). Sedangkan faktor diluar tumor (*extrinsic*) adalah akurasi target volume radiasi, dan keteraturan pasien dalam terapi radiasi. Penelitian secara random memperlihatkan bahwa angka kesintasan hidup dan angka kekambuhan lokal BCT sama dengan mastektomi.^[4,5,6]

Penelitian prospektif Genevieve dkk pada 2398 pasien KPD stadium dini usia 20 - 49 tahun (1597 pasien BCT dan 801 MRM) tahun 1989-1998 memperlihatkan kontrol lokal 91.8% untuk BCT dan 95.2% untuk MRM, sedangkan *distant relapse free survival* adalah 83.9% pada BCT dan 89.0% pada MRM yang secara statistik tidak berbeda bermakna.^[6]

Teknik radiasi pada BCT dapat diberikan dengan dua cara yaitu radiasi eksterna dan brakhiterapi yang pemberiannya dapat sendiri-sendiri atau kombinasi. Radiasi dapat diberikan lokoregional yaitu payudara, dinding dada dengan kelenjar aksila, supraklavikula dan mamma interna homolateral.^[2,4] Pada BCT kelenjar aksila tidak selalu menjadi target volume radiasi tergantung keterlibatan KGB.

Acuan RT sesudah BCS adalah pemberian radiasi eksterna 45-50 Gy dengan fraksinasi 1.8-2.0 Gy perfraksi keseluruhan payudara. BCT sebaiknya diikuti dengan *Tumor Bed Booster* (TBB) yaitu radiasi booster pada *tumor bed* untuk mencegah timbulnya kekambuhan lokal (*local recurrence*) oleh karena 65% - 85% kekambuhan terjadi di dalam atau sekitar *tumor bed* terutama pada kasus-kasus yang mempunyai faktor prognostik buruk.^[4] Dosis booster dapat diberikan 10-15 Gy ke *tumor bed*. Metoda pemberian booster ini dapat dilakukan dengan menggunakan brakhiterapi implant yaitu dengan menempatkan sumber radioaktif kedalam jaringan payudara untuk menghantarkan dosis radiasi yang relatif tinggi pada target volume radiasi.^[5]

Data histopatologik tentang tepi sayatan bebas tumor (> 2 mm) atau *close margin* (< 2 mm), serta keterlibatan kelenjar (KGB) menjadi hal yang penting dalam penatalaksanaan radioterapi.^[3,4,5,6]

Survei pada 18 Institusi di Jepang mendapatkan pada 971 pasien < 5 mm (2.1-5mm), < 2 mm dan *positive margin* didapatkan kekambuhan lokal masing-masingnya 13%, 9%, dan 14.1%.^[4,7]

Metode dan Material

Dilakukan evaluasi retrospektif terhadap 59 penderita KPD stadium dini I-IIIb (Tabel 1) antara tahun 2001-2008 yang telah menjalani BCS dan telah diberikan radiasi eksterna di Departemen Radioterapi RSCM Jakarta dengan dosis total 50 Gy yang dilanjutkan Booster Brakhiterapi Implant HDR (*High Dose Rate*) dengan dosis 9 Gy (54 pasien) dan 10 Gy (5 pasien). Kemoterapi diberikan pada 43 pasien sedangkan 16 pasien lainnya tidak mendapatkan kemoterapi. Efek samping radioterapi yang mungkin terjadi adalah fibrosis dan *teleangiectasia*, kemudian dilakukan penilaian hasil kosmetik pasca tindakan. Indikasi booster brakhiterapi implant sejalan dengan faktor-faktor prognosinya juga dianalisa seperti usia, ukuran tumor, tepi sayatan, keterlibatan KGB, dan status hormonal (Estrogen Receptor, Progesteron Receptor dan Cerb-B2).

Tabel 1. Faktor Prognostik pada 59 Pasien dengan Booster Brakhiterapi Implant pasca BCT.

Faktor Prognostik	Jumlah penderita
Usia muda < 40 tahun	20
Ukuran tumor > 2 cm	11
Gr Tumor :	
- Gr 2	20
- Gr 2-3 & 3	13
ER (-) / PR (-)	6
ER (+) / PR (+)	11
Cerb-B2 positif	18
LCIS	2
Keterlibatan KGB > 3	7
Margin : <i>Closed</i>	2

Penentuan target volume radiasi dengan data imaging yang ada bisa dengan mamografi, USG, CT-Scan dan dari klip pasca-operasi, kemudian digambarkan secara langsung pada kulit penderita dengan menambahkan lagi batas 2 cm keluar.

Menentukan titik-titik penusukan jarum langsung ditentukan dengan jarak tertentu yang sesuai dengan *template* yang dipilih, biasanya antara 13-16 mm agar kedudukan jarum sejajar dengan jarak yang sama. Titik-titik ini biasanya akan berjarak 1 cm lagi kearah luar dari gambar target volume yang telah ditetapkan karena daerah sumber radiasi yang diaktifkan harus lebih besar dari 5 mm dari permukaan kulit untuk mencegah dosis kulit yang berlebihan.

Setelah penusukan *template* dipasang sekaligus pada saat jarum sejak pertama ditusukkan

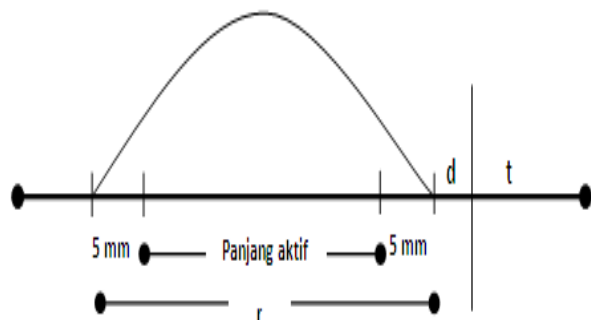
bersama dengan *button*. (gambar 1) *Button* berfungsi sebagai *marker* radioopak. Kedudukan *template* harus dalam arah yang benar agar alat fiksasi (*Bridge*) dapat terpasang dengan baik.

Tahap selanjutnya untuk keperluan *Treatment planning* maka setiap jarak dan ketebalan harus diukur dengan tepat.

Setelah diukur jarak *button* ke *button* (r), tebal *template* (d), jarak jarum ke *template* (t) umumnya 10 mm, dan diketahui *step size source* (s) 2,5 mm maka dapat dilakukan perhitungan untuk menentukan nomor aktif sumber. Panjang aktif ditentukan dari jarak *button* ke *button* dikurangi 5 mm kanan dan kiri untuk mengurangi dosis di permukaan kulit. Nomor aktif dimulai dari $A=(t/s + 1)$ hingga nomor $((r-10)/s + A)$. (gambar 2)



Gambar 1. Pemasangan implant payudara



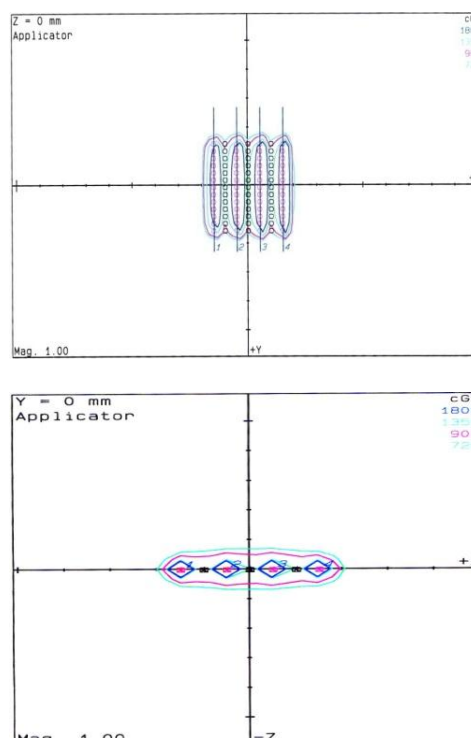
Gambar 2. Skema Implant Mammæ

Selanjutnya dilakukan pembuatan film simulasi, pembuatan kurva isodosis pada TPS untuk perhitungan dosis dan optimisasi dosis. (gambar 3) Kemudian pelaksanaan radiasi dan selesai radiasi dilakukan pencabutan aplikator.^[9]

Hasil

Pada 59 pasien yang mendapatkan brakhiterapi implant sebagai booster pasca BCT dilakukan evaluasi dengan *median follow-up* 50 bulan (12 - 96 bulan) didapatkan angka kelangsungan hidup 74,6% dengan angka kekambuhan lokal 3,3% sedangkan metastasis jauh 25,4%.

Pada penilaian kosmetik secara subjektif didapatkan kesan dari penderita puas (*good*) sebanyak 90%, dan sedang (*moderate*) pada 5% dan mengeluh tidak puas 5%.



Gambar 3. Kurva Isodosis

Diskusi

Persyaratan untuk BCT adalah tumor tidak lebih dari 3 cm, tumor tidak *multiple*, tidak ada mikrokalsifikasi luas, tumor tidak terletak di sentral, ukuran tumor dan payudara seimbang untuk tindakan kosmetik, bukan DCIS (*Ductal Carcinoma In situ*) atau LCIS (*Lobular Carcinoma In situ*), belum pernah di radiasi dibagian dada, tidak ada SLE (*Systemic Lupus Erythematosus*) atau *Scleroderma*, pasien meminta dilakukan BCT untuk mempertahankan payudara dan pusat pengobatan yang melakukan BCT ini harus memiliki alat radiasi yang memadai. Pemilihan kasus yang tidak tepat akan meningkatkan angka kekambuhan lokal.^[9,10,11]

Brakhiterapi (BT) payudara dilakukan dengan menempatkan sumber radioaktif ke dalam jaringan payudara untuk memaparkan dosis radiasi yang relatif tinggi pada *tumor bed*. Berbeda dengan radiasi eksternal, brakhiterapi menghantarkan radiasi dari dalam keluar, sehingga didapatkan dosis yang tinggi sekitar sumber radiasi pada daerah target radiasi, dan dosis tersebut akan menurun secara tajam (*fall off*) di daerah sekitar target radiasi disebabkan adanya "*inverse square law*" yaitu hukum intensitas radiasi berbanding terbalik dengan kuadrat jarak ($1/r^2$), r adalah jarak dari sumber radiasi.^[4,9,12,13]

Booster brakhiterapi pada BCT diberikan bila didapatkan adanya faktor prognostik yang meningkatkan kemungkinan terjadinya kekambuhan lokal yang tinggi. Tindakan ini dapat dilakukan

bersamaan operasi (*intra-operatif Brachytherapy*) ataupun setelah luka operasi sembuh baik dengan maupun tanpa radiasi eksterna.^[14]

Tatalaksana brakhiterapi baik dalam hal pemasangan maupun perhitungan dosis, dan optimisasi dosis bertujuan mendapatkan *therapeutic ratio* yang ideal, walaupun disisi lain dapat menyebabkan nekrosis lemak, fibrosis berlebih, dan gangguan pada penyembuhan.^[9] Pada analisa retrospektif terhadap 59 kasus KPD stadium I-IIIB yang telah menjalani BCS dan dilanjutkan radiasi eksterna di Departemen Radioterapi RSCM Jakarta dengan dosis total 50 Gy dan booster brakhiterapi implant HDR dosis 9 Gy (54 pasien) dan 10 Gy (5 pasien). Acuan RT sesudah BCS adalah pemberian radiasi eksterna 45–50 Gy dengan fraksinasi, dosis perfraksi 2 Gy diikuti dengan booster 10-15 Gy pada *tumor bed*.^[4]

Metode pemberian booster ini dilakukan dengan menggunakan brakhiterapi implant. Tatalaksana terapi yang dipilih untuk kasus-kasus ini sudah tepat, dosis booster yang diberikan pada kasus-kasus ini dengan *single fraction* 9 Gy untuk kasus yang mendapatkan radiasi eksterna total dosis 50 Gy dan 10 Gy pada kasus yang mendapatkan total dosis 48 Gy. Peneliti lain memberikan booster terbagi dalam 3 fraksi (3x3 Gy).^[4] Alasan pemberian *single fraction* pada kasus-kasus ini adalah untuk kemudahan bagi pasien.

Resch dkk dalam evaluasinya terhadap 410 penderita menunjukkan bahwa pemberian brakhiterapi booster pasca BCT lebih baik dan memberikan hasil jangka panjang yang sangat memuaskan. Angka kelangsungan hidup bebas penyakit 5 tahun 90-98% dan 10 tahun adalah 79-92% dengan dosis 10-13 Gy setelah radiasi eksterna 48-50 Gy. Angka kekambuhan lokal adalah 2-3,9%.^[15]

Penelitian Clark dkk terhadap 1504 pasien BCT dengan atau tanpa radiasi booster mendapatkan angka kekambuhan lokal setelah 10 tahun masing-masingnya 11% dan 17%.^[4] Peneliti-peneliti di Eropa mendapatkan bahwa pada pengamatan terhadap 5318 pasien usia 40 tahun atau lebih muda lagiternyata didapatkan angka bebas tumor 2 kali lebih banyak pada kelompok yang mendapatkan booster brakhiterapi dibandingkan dengan yang tidak mendapat booster.^[4,7]

Kontroversi lainnya adalah bagaimana cara pemberian booster apakah dengan elektron atau menggunakan brakhiterapi untuk mendapat angka lokal kontrol dan kosmetik yang lebih baik.^[4,7,9] Beberapa peneliti mengatakan bahwa kedua tindakan tersebut akan memberikan hasil yang sama pada kontrol lokal maupun kosmetik, namun beberapa peneliti lainnya mendapatkan bahwa BT akan memberikan hasil kosmetik yang lebih baik.^[7,16]

Manning dkk melaporkan bahwa keseluruhan pasien yang diberikan booster brakhiterapi implant tidak satupun menunjukkan kekambuhan lokal pada

evaluasi 5 tahun dan juga didapatkan efek kosmetik yang baik.^[16]

Pada evaluasi dengan *median follow-up* 50 bulan (12-96 bulan) didapatkan angka kesintasan hidup 74.6% dengan angka kekambuhan lokal 3.3% sedangkan metastasis jauh 25.4%. Hasil ini tidak terlalu berbeda dengan penelitian Resch dkk yang mendapatkan angka kesintasan hidup bebas penyakit 5 tahun 90% dan angka kekambuhan lokal 3.9%.^[15]

Guinot dkk melaporkan pada 125 kasus pasca BCS dengan pinggir sayatan *positive margin*, tidak dilakukan lagi pembedahan ulangan oleh karena eksisi akan bertambah luas dan akan memberikan hasil kosmetik yang jelek, sebagai alternatif pada 125 kasus tersebut setelah diberikan radiasi eksterna 50 Gy diberikan booster brakhiterapi implant 3 fraksi dengan dosis perfraksi 4.4 Gy, ternyata pada *follow-up* 84 bulan didapatkan hasil kosmetik yang baik dan memuaskan pada 95.2% kasus dan didapatkan kontrol lokal 95.8% untuk 5 tahun dan 91.1% pada 7 tahun.^[7]

Pada penilaian kosmetik secara subjektif didapatkan kesan dari pasien merasa puas (*good*), sedang (*moderate*) pada 5%, dan mengeluh 5%. Vicini, dkk mendapatkan hasil kosmetik *good to excellent* sebanyak 88%.^[4]

Pada keadaan kambuh lokal yang terbatas pasca BCT dapat dilakukan eksisi terbatas disertai dengan radiasi baik kombinasi radiasi eksterna dengan BT maupun hanya BT. Keberhasilan terapi adalah dapat dicapainya 70% kontrol lokal.

Breast outcome assessment^[15]

In-brachytherapy field fibrosis

0-none

1-mild parenchymal thickening, no visible changes

2-prominent parenchymal fibrosis, no visible changes

3-significant parenchymal fibrosis, visible changes, cosmesis altering

Telangiectasia

0-none

1-minimal, < 2 cm²

2-significant, > 2 cm²

Cosmetic change after brachytherapy

0-No cosmetic change appreciated

1-Cosmetic change (in-brachytherapy field fibrosis score of 3 and/or telangiectasia score of 2)

Overall cosmesis

Excellent - Perfect symmetry, no visible distortion

Good - Slight distortion of nipple, skin, any visible telangiectasia, mild hyperpigmentation, absent nippleareolar complex

Fair - Moderate distortion of nipple, breast asymmetry, moderate hyperpigmentation, prominent skin retraction or telangiectasia

Poor - Marked distortion of nipple, breast asymmetry, edema, fibrosis, severe hyperpigmentation

Kesimpulan

BCT merupakan salah satu modalitas terapi KPD stadium dini. Radioterapi pada BCT terdiri dari radiasi eksterna dan booster elektron ataupun brakhiterapi implant. Booster brakhiterapi implant

High-Dose-Rate pasca BCT harus dilakukan terutama pada pasien-pasien dengan faktor prognostik yang buruk. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa brakhiterapi implant sebagai booster memberikan hasil kontrol lokal yang baik dan kosmetik yang memuaskan.

Daftar Pustaka

1. Suzana E. One Day Simposium Cancer Clinical Application 3: From bench to clinical daily practice; 2009 July 25th. Jakarta
2. Gondhowiardjo S. The alternative approach vs classical external irradiation in the treatment of breast cancer . The use of brachytherapy in breast irradiation. Dibawakan pada Indonesian issues on breast cancer; 2004 Februari 28-29.Surabaya
3. Polgar C, Tibor M, et al. High dose rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast conserving surgery. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004;60(4):1173–1181
4. Perez CA, Brady LW, Principle and Practise of Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.1175–1292
5. Wazer DE, Kramer P, et al. Factors determining outcome in patients treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 39(2): 381-93
6. Genevieve Coulombe, et. al. Is mastectomy superior to breast conserving treatment for young women? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2007;67(5):1282–1290
7. Guinot JL, Roldan S, et al. Breast conservative surgery with close or positive margins: Can the breast be preserved with high-dose-rate brachytherapy boost? *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007;68 (5): 1381– 1387
8. Freedman G, Fowble B, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 1999;44: 1005-1015.
9. Gondhowiardjo S, dkk. Brakhiterapi pada kanker payudara di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. 2008
10. Surgery for breast cancer & breast cancer treatment options. Fox Cancer Center. Available from: URL: <http://www.fccc.edu/cancer/types/breast/treatment/index.htm> Accessed Nov 20, 2009
11. Peterson ME, Schulz DJS, et al. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast conservative surgery and radiation therapy: The University of Pennsylvania Experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999;43(5):1029–1035.
12. Brachytherapy treating cancer from the inside. Available from URL: www.varian.com/us/oncology. Accessed Nov 21, 2009
13. Narayanan SS, Goel VS, et al. Intraoperative high-dose-rate ¹⁹²Ir radical implant in early breast cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;56(3): 690-696
14. Resch A, Potter R, et al. Long-term results (10 years) of intensive breast conserving therapy including a high-dose and large-volume interstitial brachytherapy boost (LDR / HDR) for T1/T2 breast cancer. *Radiation Oncol* 2002; Apr: 63 (1): 47-58
15. Douglas WA, Derrek K, et al. Partial breast brachytherapy after lumpectomy: Low dose rate and high dose rate experience .*Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 525(3): 681–689
16. Manning MA, Arthur DW, et al . Interstitial high dose rate brachytherapy boost. The feasibility and cosmetic outcome of a fractionated outpatient delivery scheme. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 2000;48: 1301



Tinjauan Pustaka

Interupsi dalam Proses Terapi Radiasi

Gregorius Ben Prajogi¹, M. Djakaria¹

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:

Diterima 13 Mei 2010

Disetujui 20 Mei 2010

Telah dipresentasikan dalam Raker

IX PORI 28 Mei 2010 di Bogor

Alamat Korespondensi:

Dr. Gregorius Ben Prajogi,

Departemen Radioterapi RSUPN

Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas

Kedokteran Universitas Indonesia,

Jakarta

Email: gregoriusbp@gmail.com

Abstrak / Abstract

Fraksinasi merupakan salah satu karakteristik penting terapi radiasi, dan dilakukan untuk mengeksploitasi perbedaan antara tumor dan jaringan normal, sehingga dapat dicapai hasil terapi yang diinginkan dengan angka toksisitas yang dapat diterima. Karena pemberian secara fraksinasi ini, umumnya terapi radiasi memakan waktu beberapa minggu.

Namun demikian, berbagai hal yang terjadi selama beberapa minggu tersebut dapat menyebabkan interupsi terhadap proses pemberian terapi radiasi. Interupsi ini diketahui memiliki pengaruh yang buruk terhadap keberhasilan terapi radiasi, karena adanya fenomena repopulasi dipercepat. Dalam makalah ini, akan dibahas lebih lanjut mengenai interupsi selama terapi radiasi, repopulasi, dan penanganannya.

Kata kunci: radioterapi, total lama terapi, perpanjangan lama terapi, interupsi terapi, keberhasilan terapi, fraksinasi

Fractionation is an important characteristic of radiotherapy. The rationale behind this approach is to capitalize on the existing differences in behaviors of tumors and normal tissues in order to achieve the goal of tumor control with acceptable normal tissue toxicities.

Due to its fractionated delivery, radiotherapy may take several weeks from start to completion. Many things, both expected and unexpected can happen during the course of several weeks when radiotherapy is being delivered, resulting in interruptions during treatment. These interruptions have been shown to be hazardous for the expected outcome of radiotherapy, due to a phenomenon known as accelerated repopulation which occurs in the tumor tissue.

In this article, we will discuss interruptions during radiotherapy, accelerated repopulation and the available options to compensate when interruptions occur.

Keywords: Radiotherapy; Overall Treatment Time; Treatment Prolongation; Treatment Interruption; Treatment outcome; Fractionation

Key words: radiotherapy, overall treatment time, treatment prolongation, treatment interruption, treatment outcome, fractionation

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Prevalensi dan Penyebab Interupsi selama terapi radiasi

Interupsi dalam proses terapi radiasi merupakan masalah yang cukup sering ditemui, bahkan di negara maju sekalipun. Beberapa laporan pada tahun 1980-1990-an, menunjukkan bahwa lebih dari 30% pasien dengan KSS di daerah kepala leher mengalami interupsi selama terapi radiasi yang dijalani.^[1,2] RTOG pada tahun 1994 melaporkan bahwa 58% pasien mengalami interupsi yang mengakibatkan perpanjangan lama terapi (Overall Treatment Time, OTT). Sebanyak 36% pasien mengalami perpanjangan hingga 6-10 hari, dan 22% pasien mengalami perpanjangan hingga lebih dari 10 hari.^[1] Hal ini

kurang lebih sama dengan yang dilaporkan oleh Lindberk dkk berdasarkan pengamatan atas 104 pasien yang diterapi di Louisville pada tahun 1988, dimana 49% pasien mengalami perpanjangan lama terapi hingga 6-10 minggu dan 24% lebih dari 10 hari.^[2]

Fenomena serupa terjadi pula di negara-negara Amerika Latin dan Eropa, sehingga menunjukkan bahwa interupsi selama proses radioterapi merupakan sebuah fenomena yang umum.

Dalam laporan dari Diegues dkk dari Sao Paulo, Brazil pada tahun 2008, dilaporkan bahwa 62.5% pasien mengalami interupsi.^[3] Dilaporkan pula bahwa penyebab terjadinya interupsi tersebut adalah pemeliharaan preventif pada 55% kasus, alasan pribadi pasien pada 13% kasus, efek samping radio- /

kemoterapi pada 6% kasus, perburukan penyakit pada 3% kasus, dan gabungan (>1 alasan) pada 23% kasus.

Audit yang dilakukan oleh Royal College of Radiology terhadap 55 pusat radioterapi di Inggris pada tahun 2000, menunjukkan bahwa 60% dari 2.553 pasien yang menjalani terapi radiasi mengalami interupsi selama menjalani terapi radiasi.^[4] Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa 37% dari seluruh interupsi yang terjadi disebabkan oleh pemeliharaan terencana pesawat radiasi, 13% akibat kerusakan pesawat yang terjadi mendadak, 8% akibat efek samping radiasi, 5% akibat rendahnya motivasi pasien, dan 37% tidak dapat ditentukan penyebabnya. Temuan dari audit RCR ini, sebagaimana disampaikan pula dalam temuan Diegues dkk menunjukkan beberapa hal:

1. Aspek pasien, baik kurangnya motivasi maupun terjadinya efek samping radiasi ternyata bukan merupakan penyebab utama interupsi yang terjadi.
2. Penyebab utama interupsi selama terapi radiasi, baik terencana maupun tidak, adalah perawatan pesawat radiasi, baik preventif maupun korektif.
3. Tingginya kejadian interupsi yang tidak dapat ditentukan penyebabnya, menunjukkan masih kurangnya perhatian terhadap interupsi selama terapi radiasi.
4. Bahwa 69% pasien yang mengalami interupsi pada akhirnya mengalami perpanjangan lama terapi >2 hari, menunjukkan belum efektifnya penanganan interupsi yang dilakukan.

Dalam laporan dari Aarhus oleh Bentzen dkk pada tahun 1991, dilaporkan bahwa 45% pasien yang menjalani terapi radiasi untuk keganasan di daerah kepala / leher mengalami perpanjangan lama terapi 6-10 hari dan 22% lebih dari 10 hari.^[5] Dengan menerapkan penanganan berupa perubahan fraksinasi, angka ini dapat diturunkan menjadi kurang dari 10% (4% untuk 6-10 hari dan 4% untuk >10 hari) berdasarkan laporan dari pusat yang sama oleh Bujko dkk pada tahun 1991.^[6]

Pada tahun 2005, RCR mengadakan kembali audit terhadap 55 pusat radioterapi yang berpartisipasi dalam audit sebelumnya pada tahun 2000. Ditemukan bahwa interupsi selama terapi radiasi tetap umum terjadi (63% pada tahun 2005 dibandingkan 60% pada tahun 2000) dan masalah perawatan pesawat radiasi tetap menjadi penyebab utama.^[7] Diidentifikasi pula hari libur nasional sebagai penyebab interupsi pada 39% pasien. Sekalipun besaran interupsi yang terjadi tidak berubah, namun penanganan yang dilakukan sudah jauh lebih baik, tercermin dari berhasil dibatasinya perpanjangan lama terapi menjadi 2 hari atau kurang pada 95% pasien, dibandingkan hanya 69% pada tahun 2000.

Belum diketahui besaran masalah ini di Indonesia, namun diperkirakan bahwa interupsi selama

proses terapi radiasi di Indonesia saat ini setidaknya sebanding atau lebih besar daripada laporan RCR tahun 2000.^[8]

Dampak klinik interupsi selama terapi radiasi

Terjadinya interupsi selama terapi radiasi, baik direncanakan maupun tidak, memiliki dampak buruk terhadap hasil terapi, terutama bila interupsi tersebut tidak teratasi dan berakibat memanjangnya lama terapi. Besaran dampak ini berbeda-beda untuk pasien dengan jenis tumor maupun intensi terapi yang berbeda. Secara garis besar, berdasarkan besaran dampak tersebut, pasien yang menjalani radioterapi dapat dibagi menjadi 3 kategori, yaitu 1) Pasien dengan tumor yang tumbuh cepat yang menjalani terapi dengan intensi kuratif, 2) Pasien dengan tumor yang tumbuh lambat (umumnya adenokarsinoma) yang menjalani terapi dengan intensi kuratif, dan 3) Pasien yang menjalani terapi dengan intensi paliatif.^[9]

Kategori 1

Pada pasien dengan tumor yang tumbuh cepat, misalnya Karsinoma Sel Skuamosa, diketahui bahwa perpanjangan OTT menurunkan kontrol lokal dan kesintasan pasien. Pada pasien-pasien kategori 1 ini, perpanjangan lama terapi sebaiknya tidak lebih dari 2 hari.^[9]

KSS Kepala /Leher

Duncan dkk pada tahun 1991 melaporkan bahwa perpanjangan lama terapi ≥ 3 hari menimbulkan peningkatan risiko kekambuhan hingga 2 kali lipat (RR=2.10; 95%CI, 1.31-3.18) dan risiko kematian akibat kanker hingga 4 kali lipat. Dalam laporan ini, disebutkan bahwa 40% pasien yang diterapi di pusat tersebut mengalami interupsi selama terapi radiasi, dan penyebab utama perpanjangan lama terapi radiasi adalah akibat hari libur nasional (68%), pemeliharaan pesawat radiasi (10%), dan toksisitas (7%).^[10] Serupa dengan laporan tersebut, Robertson dkk pada tahun 1998 melaporkan kontrol lokal yang lebih buruk pada pasien dengan kanker laring yang mengalami interupsi ≥ 3 hari dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami interupsi (HR=1.75; 95% CI, 1.20 – 2.55).^[11] Dalam evaluasi 4 pusat radioterapi di Skotlandia pada tahun yang sama, ditemukan bahwa penurunan kontrol lokal 2 tahun adalah sebesar 0.68% per hari perpanjangan OTT.^[12]

Dalam laporan tahun 2006 pada pasien yang memperoleh terapi radiasi definitif untuk karsinoma glottis, Groome dkk^[13] melaporkan bahwa perpanjangan lama terapi ≥ 4 hari meningkatkan risiko kegagalan lokal sebesar 2-3 kali lipat (RR = 2.43; 95% CI, 1.00-5.91)

Pada setting postoperatif, Suwinski dkk pada tahun 2003 melaporkan hasil terapi pada 868 pasien dengan kanker laring, rongga mulut, orofaring dan

hipofaring di Gliwice antara tahun 1980-1997. Dilaporkan bahwa 70% pasien mengalami interupsi selama terapi radiasi, dan untuk setiap 1 hari perpanjangan terapi diatas 5 hari, terjadi penurunan kesintasan bebas rekurensi (RFS) sebesar 1-2%. Ditemukan pula adanya kecenderungan RFS yang lebih buruk pada pasien dengan interval lama antara operasi dan radioterapi, namun temuan ini tidak bermakna secara statistik, diperkirakan karena laju repopulasi pasca operasi tidak secepat repopulasi pasca terapi radiasi.^[14]

Karsinoma Paru Bukan Sel Kecil

Machtay dkk pada tahun 2005 melaporkan analisis dari penelitian RTOG untuk karsinoma paru bukan sel kecil stadium III, dimana terdapat peningkatan risiko kematian sebesar 2% untuk setiap 1 hari perpanjangan OTT. Peningkatan risiko kematian ini tidak teratasi dengan penggunaan kemoterapi konkomitan.^[15]

Kanker Serviks Uteri

Untuk kanker serviks uteri, dilaporkan penurunan kontrol lokal,^[16] dan kesintasan^[17] pada pasien dengan OTT > 52 - 55 hari. Berbeda dengan kanker kepala / leher, bervariasinya regimen brakhiterapi yang digunakan untuk kanker serviks uteri menyebabkan batasan OTT sulit ditentukan, dimana nilai yang dilaporkan mulai dari 7 minggu^[18] hingga 63 hari.^[19] Namun demikian, American Brachytherapy Society merekomendasikan bahwa lama terapi keseluruhan sebaiknya dijaga dibawah 8 minggu.^[20]

Selain kanker KSS Kepala / Leher, Karsinoma Paru Bukan Sel Kecil, serta Kanker Serviks Uteri, jenis kanker lain yang juga termasuk dalam kategori 1 adalah Karsinoma Paru Sel Kecil,^[21] KSS esofagus, KSS kulit, vagina, vulva,^[9] Adenokarsinoma esofagus,^[22,23] Medulloblastoma & PNET,^[24] serta pasien dengan tumor yang secara klinis tumbuh cepat.^[9]

Kategori 2

Pada pasien dengan tumor yang tumbuh lambat, perpanjangan OTT lebih dari 5 hari diketahui berpotensi menimbulkan dampak buruk, namun belum diketahui batasan minimum perpanjangan OTT yang menimbulkan penurunan kontrol lokal dan kesintasan. Untuk kategori ini, direkomendasikan bahwa perpanjangan terapi diatas 2 hari sebaiknya dihindari, dan interupsi yang berpotensi memperpanjang OTT > 5 hari sebaiknya dikompensasi.^[9]

1. Pada pasien dengan KSS anus yang menjalani kemoradiasi kuratif, OTT sebaiknya dijaga tidak memanjang lebih dari 7 hari.^[25]
2. Pada pasien dengan adenokarsinoma payudara yang menjalani radioterapi

postoperatif, OTT sebaiknya dijaga tidak memanjang lebih dari 5 hari.^[26]

3. Pasien dengan karsinoma sel transisional kandung kemih.^[27,28,29]
4. Pasien dengan kanker prostat.^[30,31]

Kategori 3

Pasien yang diterapi dengan intensi paliatif. Lama terapi radiasi diketahui tidak terlalu berpengaruh terhadap pencapaian tujuan paliatif. Namun demikian, perpanjangan OTT tetap disarankan untuk dihindari, terutama bila lebih dari 7 hari.^[32]

Repopulasi Dipercepat (*Accelerated Repopulation*)

Konsep Repopulasi Dipercepat

Repopulasi merupakan konsep yang digunakan untuk menggambarkan peningkatan radioresistensi jaringan tumor seiring peningkatan dalam lama terapi. Pengalaman pada awal tahun 1980an menunjukkan penggunaan split- dan protracted fractionation memberikan capaian kontrol lokal yang lebih rendah dibandingkan dengan fraksinasi konvensional.^[33] Karena lama terapi merupakan satu-satunya faktor pembeda antara kedua pola fraksinasi tersebut, diduga bahwa peningkatan jumlah klonogen memegang peranan dalam hal ini. Dugaan tersebut diperkuat oleh beberapa observasi lainnya:

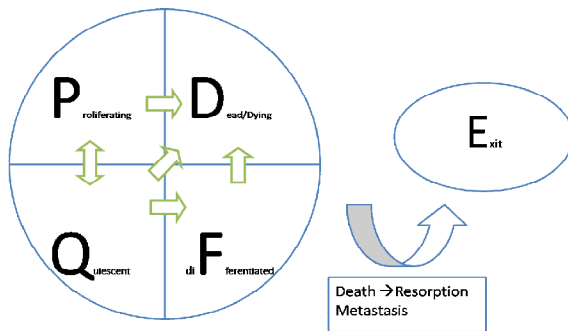
1. Kontrol tumor pada kanker laring, kulit dan metastasis melanoma menurun seiring memanjangnya lama terapi radiasi pada regimen fraksinasi konvensional maupun terpisah (*split course*).^[34]
2. Kontrol tumor pada kanker daerah kepala / leher dengan regimen fraksinasi dipercepat (*accelerated fractionation*) lebih baik dibandingkan regimen fraksinasi konvensional. Regimen fraksinasi dipercepat dengan *split*, yang memiliki OTT kurang lebih sama dengan fraksinasi konvensional, menghasilkan kontrol tumor yang sama dengan fraksinasi konvensional. Dibandingkan dengan *split-course*, ketiga regimen menghasilkan kontrol tumor yang lebih baik.^[1]
3. Kekambuhan pasca radioterapi umumnya terjadi cepat, sehingga menunjukkan median *doubling time* (Td) yang jauh lebih pendek dibandingkan nilai Td pada tumor yang tidak diterapi.^[34]
4. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa pasca paparan terhadap radiasi, terjadi peningkatan laju pertumbuhan tumor.^[35]

Fenomena repopulasi ini tidak hanya terjadi pada jaringan tumor, namun juga pada jaringan normal. Namun demikian, diduga bahwa proses repopulasi pada jaringan sehat agak berbeda dibanding

jaringan tumor, karena melibatkan sel-sel in-transit (bukan sel klonogenik).^[36]

Kinetika Repopulasi

Jaringan tumor, sebagaimana halnya dengan jaringan normal, dapat dibagi menjadi beberapa kompartemen (kelompok) sel, dan proporsi masing-masing kompartemen dalam jaringan secara keseluruhan menentukan kecepatan pertumbuhannya. Berbagai stimulus internal dan eksternal dapat mempengaruhi keseimbangan masing-masing kompartemen, sehingga dapat menyebabkan percepatan maupun perlambatan pertumbuhan jaringan.



Gambar 1. Kompartemen proliferaif jaringan tumor

Dalam konteks radiobiologi, kecepatan pertumbuhan diwakili dengan istilah *doubling time* (Td), yang didefinisikan sebagai waktu yang dibutuhkan oleh sebuah koloni sel untuk mencapai dua kali lipat volume semula. Beberapa faktor diketahui mempengaruhi Td, diantaranya *potential doubling time* (Tpot) dan cell loss factor.^[37]

Hilangnya kemampuan sel tumor membentuk koloni merupakan fenomena yang sangat penting dalam mekanisme kerja terapi radiasi. Dari 10^9 sel yang terdapat dalam 1 gram jaringan tumor, hanya 1% yang memiliki kemampuan membelah tidak terbatas sehingga mampu membentuk koloni.^[38] Kelompok sel ini dikenal dengan nama sel klonogenik dan merupakan sasaran utama dari terapi yang diberikan. Oleh karena itu, untuk tercapainya kontrol lokal jangka panjang perlu dicapai eradikasi total atau maksimal dari sel klonogenik, baik melalui mekanisme kematian sel maupun melalui hilangnya kemampuan proliferasi.^[39]

Dalam kaitannya dengan terapi yang diberikan, diketahui bahwa jumlah klonogen yang tersisa (*Surviving Fraction*, SF) setelah pemberian radiasi dosis tunggal dipengaruhi oleh dosis radiasi (d), radiosensitivitas sel yang mewakili jumlah kerusakan lethal (α), serta kemampuan perbaikan kerusakan sublethal (β).^[40]

$$SF = e^{-(\alpha d + \beta d^2)} \quad (1)$$

Beberapa peneliti cenderung hanya menggunakan komponen linear (kerusakan lethal, α) untuk menggambarkan radiosensitivitas.^[35,41]

$$SF = e^{-\alpha d} \quad (1)$$

Dengan asumsi bahwa kematian sel terutama terjadi pada sel yang aktif membelah, nilai SF dipengaruhi pula oleh fraksi sel yang berada dalam siklus sel (GF).^[41]

$$SF = GF_1 \times e^{-\alpha d} \quad (2)$$

Dengan interval antar fraksi T jam, waktu siklus sel Tc jam, jumlah sel awal N0, sel yang tersisa pada awal interval N1 dan pada akhir interval N2, dimana.^[41]

$$\log N_0 - \log N_1 = -\log SF \quad (3)$$

maka jumlah sel yang tersisa tepat sebelum fraksi berikutnya dapat dinyatakan dengan^[41]

$$N_2 = N_1 \left[1 + GF_2 \left(2^{(T/T_c)-1} \right) \right] \quad (4)$$

Dimana jumlah sel yang muncul akibat repopulasi adalah selisih antara jumlah sel pada akhir interval dan awal interval.

Dalam pemberian fraksi-fraksi berikutnya, nilai GF cenderung terus berubah selama terapi radiasi diberikan. Pada beberapa jenis tumor, nilai ini menurun seiring berkurangnya jumlah sel klonogen akibat kerusakan sublethal yang gagal diperbaiki, namun pada beberapa jenis tumor lainnya nilai ini meningkat akibat proses rekrutmen dan pulihnya sel klonogen yang mengalami penundaan mitosis (*mitotic delay*).^[41]

Kontrol tumor (TCP) sangat dipengaruhi oleh jumlah klonogen yang tersisa pada akhir terapi radiasi (Nn), sekalipun angka ini sangat sulit diketahui dalam lingkup klinik. Menurut konsep *linear-quadratic*.^[39]

$$TCP = e^{-(N_n)} \quad (5)$$

dimana

$$N_n = N_o \times e^{-(\alpha D + \beta D d)} \quad (6)$$

Persamaan (5) dan (6) diatas mewakili konsep dasar *Linear Quadratic* yang dibuat dengan asumsi efek yang sama pada setiap fraksi (*equal effect per fraction*) dan tanpa memperhitungkan repopulasi. Dengan memperhitungkan pertambahan jumlah klonogen antar fraksi sebanyak λ per hari selama waktu terapi OTT hari, persamaan (6) dapat disesuaikan menjadi^[42]

$$N_n = N_o \times e^{-(\alpha D + \beta D d - \lambda OTT)} \quad (7)$$

Diperkirakan bahwa repopulasi terjadi setelah jeda waktu beberapa hari setelah radiasi dimulai. Dalam hal ini, persamaan (7) dapat dinyatakan pula dengan

$$N_n = N_o \times e^{-(\alpha D + \beta D d - \lambda(OTT - T_{delay}))} \quad (8)$$

Dosis yang hilang akibat repopulasi (Dr atau K) per hari digambarkan dengan persamaan

$$K = \frac{\lambda}{\alpha + \beta d} \quad (9)$$

Atau, bila hanya nilai α yang digunakan untuk mewakili radiosensitivitas:

$$K = \frac{\lambda}{\alpha} \quad (10)$$

Perlu dicatat bahwa persamaan diatas hanya merupakan ilustrasi yang menggunakan berbagai asumsi atas sebuah fenomena yang kompleks dan sulit dikuantifikasi. Pada kenyataannya, nilai λ , α dan K diperoleh dari perbandingan dosis yang dibutuhkan untuk mencapai kontrol lokal yang sama pada pasien dengan berbagai rentang nilai OTT.^[1,42,43,44]

Penanganan Interupsi selama terapi radiasi

Secara umum, rekomendasi yang umum diberikan adalah bahwa interupsi dalam terapi radiasi, berapapun durasinya, sebaiknya dihindari.^[9,10,43] Namun demikian, laporan dari Inggris dan Brazil, yang keduanya dibuat pada 10 tahun terakhir ini, menunjukkan bahwa interupsi merupakan hal yang hampir pasti ditemui oleh setiap pusat radioterapi.^[3,7] Oleh karena itu, perlu diketahui pula cara-cara penanganan interupsi yang terjadi agar tidak terjadi perpanjangan lama terapi, dan agar dampak buruk dapat dikurangi bila perpanjangan lama terapi tidak dapat dihindari.

Secara garis besar, penanganan interupsi selama terapi radiasi dapat dibagi menjadi aspek preventif dan aspek korektif terhadap interupsi yang terjadi.

Tindakan preventif untuk mencegah interupsi terjadi selama terapi radiasi

Ketersediaan pesawat radiasi dan staf

Pemeliharaan (maintenance) pesawat radiasi, baik preventif maupun korektif, merupakan penyebab utama terjadinya interupsi selama proses terapi radiasi. Berdasarkan survei RCR, kurang lebih 40-50% dari seluruh interupsi yang terjadi adalah akibat pemeliharaan preventif (terencana) dan kerusakan mendadak pesawat radiasi (tidak terencana).^[4] Royal College of Radiologists merekomendasikan agar setiap pusat radioterapi menyediakan minimal 2 pesawat linear akselerator yang beroperasi dan memiliki staf adekuat pada setiap waktu, baik di dalam pusat radioterapi tersebut sendiri atau pada pusat radioterapi lainnya yang berdekatan, dengan protokol yang jelas mengenai pemindahan pasien. Hal ini dilakukan untuk menjamin kontinuitas terapi radiasi yang dilakukan bila diperlukan pemeliharaan pada hari kerja atau terjadi kerusakan pada salah satu pesawat radiasi.^[9]

Perawatan preventif, ketersediaan suku cadang dan tenaga teknisi merupakan aspek yang penting untuk menjaga agar *uptime* pesawat radiasi tetap tinggi antara 95%-98%. Namun demikian, pusat radioterapi disarankan untuk meminimalisir dampak kegiatan pemeliharaan terhadap terapi radiasi, misalnya dengan melaksanakannya pada akhir jam kerja atau pada akhir pekan.^[9,43] Sayangnya kebijakan rumah sakit dan cakupan program pemeliharaan yang tersedia tidak selalu memungkinkan hal ini dilakukan.

Idealnya, setiap pusat radioterapi memiliki pesawat radiasi yang serupa (*matched*) dimana transfer dari satu pesawat ke pesawat lain hanya membutuhkan penyesuaian minimal. Hal ini akan memudahkan proses transfer antara satu pesawat ke pesawat lainnya bila diperlukan.^[9]

Tindakan pencegahan tidak hanya berlaku dalam lingkup pusat radioterapi tersebut. Adanya kerjasama yang baik antar pusat radioterapi yang berdekatan, akan memudahkan pencegahan terjadinya interupsi.

Hari libur nasional

Idealnya, setiap pasien sebaiknya tetap diterapi pada hari libur nasional.^[9,43] Namun demikian, disadari bahwa hal ini seringkali menimbulkan beban logistik dan operasional yang cukup berat bagi rumah sakit. Bila hal ini tidak memungkinkan, disarankan bahwa minimal tindakan tersebut dilakukan untuk pasien dengan kategori 1. Pasien dengan kategori 2 juga dapat memperoleh manfaat dari tindakan ini, terutama bila terapi berpotensi terinterupsi selama 2 hari berturut-turut.^[9]

Masalah transportasi

Adanya kerjasama yang baik dengan pelayanan ambulans dan/atau mobil transportasi sukarela dapat sangat membantu pasien yang berpotensi tidak mematuhi jadwal karena masalah transportasi. Selain itu, bantuan transportasi ini akan sangat membantu fleksibilitas penjadwalan terapi bila diperlukan kompensasi berupa penambahan fraksi pada sore / malam hari.^[9] Disarankan bahwa sebaiknya sistem penjadwalan (*appointment*) dilakukan dengan mempertimbangkan rencana perawatan pesawat dan ketersediaan transportasi.^[9,43]

Masalah medis

Intervensi nutrisi dan penanganan suportif perlu dilakukan secara dini dan efektif terutama untuk pasien dengan keadaan umum yang buruk, atau pasien dengan risiko tinggi kejadian mukositis dan pasien dengan kesulitan asupan makanan.^[43] Selain itu, adanya panduan tertulis untuk pasien mengenai pengenalan dan penanganan gejala awal efek samping akan sangat membantu tenaga medik dalam mengenali dan menatalaksana efek samping sebelum menjadi serius dan memerlukan jeda terapi.^[9]

Masalah sosial yang menyulitkan pasien untuk datang sesuai jadwal

Keterlibatan multidisiplin yang baik dengan melibatkan pasien dan keluarga untuk memastikan bahwa semua pihak yang terlibat memahami signifikansi interupsi selama terapi radiasi akan sangat membantu mengurangi risiko interupsi akibat kurangnya pemahaman anggota tim maupun pasien dan keluarga.^[43] Selain itu, dukungan psikososial dan social worker dibutuhkan untuk pasien dan

keluarganya untuk mengenali dan membantu mengatasi masalah-masalah sosial yang dialami pasien, yang seringkali luput dari evaluasi tenaga medik.^[9]

Tindakan korektif terhadap interupsi selama proses terapi radiasi

Bila terjadi interupsi selama proses terapi radiasi, penanganan korektif yang dapat dilakukan adalah sebagai berikut (tabel 1)^[9,43,45,46]

Pemindahan ke pesawat radiasi lainnya

Idealnya, untuk seluruh pasien kategori 1 dan bila memungkinkan pasien dengan kategori 2, pasien sebaiknya dipindahkan ke pesawat radiasi yang serupa (matched) bila terjadi masalah dengan ketersediaan pesawat radiasi (misalnya akibat pemeliharaan atau kerusakan). Kesulitan yang mungkin terjadi adalah bila pusat radioterapi mengadopsi teknik radioterapi baru, misalnya IMRT, IGRT atau stereotaktik. Bila hanya ada satu pesawat radiasi dengan kemampuan tersebut atau pemindahan tidak dapat dilakukan dengan mudah, akan lebih baik bila rencana terapi diubah sementara menjadi teknik konvensional daripada melakukan proses planning ulang yang berpotensi menimbulkan interupsi berkepanjangan.^[9]

Akselerasi pada fraksi yang tersisa

Hal ini dapat dilakukan dengan melakukan terapi pengganti pada akhir pekan, atau memberikan fraksi harian tambahan dengan jarak minimal 6 jam. Namun demikian tindakan ini tidak direkomendasikan bila dosis per fraksi yang digunakan besar (> 2.2 Gy) karena dikhawatirkan perbaikan jaringan normal belum sempurna pada jangka waktu tersebut. Selain itu, ketersediaan transportasi seringkali menjadi faktor yang menyulitkan implementasi metode ini.^[9,43]

Perhitungan radiobiologi untuk menentukan koreksi

Kedua teknik diatas seringkali terbentur kendala logistik dan kebijakan. Selain itu, jika interupsi terjadi menjelang akhir terapi radiasi, dimana penanganan dengan akselerasi biasa maupun *concomitant boost* tidak memungkinkan lagi, dapat dilakukan perhitungan radiobiologi untuk meningkatkan dosis per fraksi atau menambahkan dosis total. Dalam hal ini, perlu dibuat asumsi mengenai nilai beberapa parameter, misalnya nilai K, T_{delay} , dan rasio α/β . Oleh karena itu, sebaiknya perhitungan radiobiologi ini dihindari bila kedua teknik sebelumnya dapat dikerjakan.^[9]

Peningkatan dosis per fraksi

Bila jumlah fraksi yang tersedia masih mencukupi (misalnya interupsi yang pendek atau terjadi di awal terapi), dapat dilakukan perhitungan

untuk menentukan fraksi yang lebih pendek dengan BED jaringan normal yang ekuivalen.^[9,43,45,46]

$$BED_{\alpha/\beta} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (11)$$

Dalam melakukan perhitungan ini, perlu dipertimbangkan dosis isoeftif yang dipilih. Penggunaan perhitungan dosis isoeftif untuk reaksi lambat (mis. $\alpha/\beta = 3$) berpotensi mengakibatkan *underdose* pada tumor, sementara penggunaan perhitungan dosis isoeftif untuk tumor (mis. $\alpha/\beta = 10$) berpotensi meningkatkan toksisitas lambat.^[9]

Peningkatan total dosis

Metode ini merupakan pendekatan yang paling tidak disarankan karena menimbulkan perpanjangan OTT.^[43] Namun demikian, bila interupsi terjadi menjelang akhir terapi, seringkali metode ini menjadi satu-satunya yang dapat dilakukan. Peningkatan total dosis ini dapat diberikan dengan fraksi konvensional atau hiperfraksinasi untuk mengurangi dampak terhadap OTT. Kerugian utama dari pendekatan ini adalah rasio terapeutik yang berubah dan berpotensi meningkatkan toksisitas lambat.^[9,43]

Nilai BED jaringan tumor dengan parameter repopulasi K pada rencana terapi radiasi dengan jumlah fraksi n, dosis per fraksi d selama OTT T hari dengan perkiraan jeda waktu terjadinya repopulasi T_{delay} hari adalah^[9,43,47]

$$BED_{\alpha/\beta} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - K \times (T - T_{\text{delay}}) \quad (12)$$

Dengan semakin panjangnya lama terapi, semakin besar pula dosis yang hilang untuk mengatasi repopulasi. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk memperkirakan besaran dosis yang diperlukan ini. Pada awalnya diperkirakan bahwa dosis yang hilang karena repopulasi untuk kanker kepala / leher (Faktor K, Gy/hari) berada dalam kisaran nilai 0.5-0.74 Gy/hari.^[48] Namun demikian, laporan dari meta-analisis terhadap data dari beberapa penelitian lainnya^[49] menunjukkan nilai yang lebih tinggi yaitu 0.89 Gy/hari (95% CI, 0.35-1.43 Gy/hari). Nilai ini didukung dengan data dari RTOG 9003^[11] dan analisis dari Fowler dkk^[50] yang menunjukkan nilai 0.94-0.99 Gy/hari.

Dalam melakukan interpretasi terhadap data tersebut, perlu diingat bahwa dalam memilih besaran nilai K yang digunakan, perlu dipertimbangkan perkiraan kapan repopulasi dipercepat dimulai (T_{delay}). Untuk kanker kepala / leher, Dale dkk mengusulkan nilai 0.9 Gy/hari dengan asumsi T_{delay} 28 hari.^[45]

Tabel 1. Metode kompensasi interupsi selama terapi radiasi^[9]

Metode	Keuntungan	Kerugian
Mempertahankan OTT dan dosis per fraksi dengan	OTT, dosis per fraksi, jarak antar fraksi,	Tidak dapat digunakan untuk interupsi yang terjadi menjelang akhir

melakukan terapi pada akhir minggu sebagaimana diperlukan	dan indeks terapetik tetap terjaga	rencana terapi.
Mempertahankan OTT dan dosis per fraksi dengan melakukan terapi dua kali sehari sebagaimana diperlukan	OTT dan dosis per fraksi tetap terjaga	Potensi peningkatan toksisitas lambat terutama jika beberapa fraksi dua-kali per hari dilakukan berurutan dan/atau jarak antar fraksi < 6 jam
Mempertahankan OTT dengan meningkatkan dosis per fraksi selama beberapa hari sejumlah hari interupsi yang terjadi	OTT tetap terjaga dengan pengurangan jumlah fraksi. Tetap menggunakan 1 fraksi per hari	Tidak sesuai untuk rencana terapi yang menggunakan dosis per fraksi besar. Indeks terapetik terganggu: - Mempertahankan kontrol tumor berakibat peningkatan risiko toksisitas lambat - Mempertahankan tingkat risiko toksisitas lambat berakibat penurunan dosis tumor
Mempertahankan OTT dengan meningkatkan dosis per fraksi + mengurangi jumlah fraksi	OTT tetap terjaga. Tetap menggunakan 1 fraksi per hari	Seperti di atas
Menerima perpanjangan OTT bila tidak dapat dihindari. Memberikan fraksi tambahan dengan dosis per fraksi tambahan untuk meminimalkan durasi perpanjangan	Memungkinkan kompensasi parsial terhadap rencana radiasi.	Indeks terapetik terganggu: Dapat terjadi penurunan kontrol tumor disertai peningkatan toksisitas lambat.
Seperti di atas namun menggunakan dua fraksi per hari	Seperti di atas	Seperti di atas, namun gangguan terhadap indeks terapetik tidak terlalu besar.

Tahapan koreksi terhadap interupsi selama terapi radiasi

Secara garis besar, penentuan metode kompensasi yang digunakan sebaiknya dilakukan dengan menempatkan prioritas pada BED jaringan

normal. Sebaiknya metode kompensasi yang digunakan tidak mengakibatkan terlampauinya toleransi jaringan normal.^[9] Jika kompensasi yang optimal belum dapat tercapai, maka kadang harus dilakukan pilihan antara peningkatan risiko toksisitas atau penurunan kemungkinan kontrol tumor.

Jika terjadi interupsi, hal yang perlu ditentukan pertama kali adalah waktu terapi dan jumlah fraksi yang tersisa. Bila masih memungkinkan, maka ditentukan metode kompensasi yang dapat mempertahankan waktu terapi yang direncanakan, misalnya dengan melakukan terapi tambahan pada akhir pekan atau memberikan sebagian atau seluruh sisa fraksi dengan 2 fraksi per hari. Jika hal ini memungkinkan, maka tidak dibutuhkan kompensasi radiobiologik.^[9] Namun demikian, jika pilihan tersebut tidak dapat dilakukan (lama terapi tidak dapat dipertahankan), maka langkah selanjutnya adalah sebagai berikut:^[9]

1. Menghitung BED jaringan normal dari rencana awal. Sebaiknya digunakan parameter dosis per fraksi yang benar-benar diterima oleh jaringan normal tersebut (dari kurva isodosis).
2. Menentukan BED jaringan normal yang telah diterima sebelum terjadinya interupsi.
3. Selisih antara BED yang dihitung pada tahap 1 dan tahap 2 adalah BED yang masih dapat diberikan (BED post interupsi).
4. Melakukan telaah terhadap pilihan metode yang tersedia (misalnya 2 fraksi per hari, hiperfraksinasi, peningkatan dosis per fraksi, dll) yang memungkinkan perpanjangan minimal terhadap lama terapi, lalu menentukan dosis per fraksi yang perlu diberikan untuk menjaga BED jaringan normal yang ekuivalen.
5. Untuk pilihan yang diambil pada tahap 4, dihitung BED tumor, dan bila diperlukan dilakukan penambahan dosis untuk mengkompensasi perpanjangan yang tidak dapat dihindari.
6. Melakukan telaah terhadap BED tumor dan jaringan normal yang tercapai dengan metode yang dipilih. Jika BED tumor jauh lebih kecil dibanding rencana awal terapi, maka dibutuhkan pertimbangan klinis untuk menyesuaikan pengorbanan yang harus diambil

Tahapan yang disebutkan diatas bersifat umum, dan kadang dibutuhkan penyesuaian sehubungan dengan situasi yang dihadapi. Misalnya, bila kompensasi yang diambil membutuhkan jarak antar fraksi yang pendek, maka diperlukan penyesuaian dengan asumsi repair inkomplit:^[9]

$$BED = nd \times \left[1 + \frac{d(1+h)}{\alpha/\beta} \right] \quad (13)$$

Nilai h dapat dihitung dengan asumsi kinetika repair *mono-exponential* atau *reciprocal-time*.

Mono-exponential:^[40]

$$h = \left(\frac{2}{n}\right) \left[\frac{\theta}{(1-\theta)}\right] \left[n - \frac{(1-\theta)^n}{(1-\theta)}\right] \quad (14)$$

dan $\theta = e^{-\mu x}$ dimana μ adalah konstanta repair eksponensial terhadap kerusakan sublethal dan x adalah rerata interval waktu antara fraksi-fraksi yang berdekatan. Untuk jaringan reaksi lambat, μ diperkirakan 0.5 / jam, namun untuk prediksi mielopati radiasi pasca radioterapi kepala/leher digunakan nilai 0.15-0.22/jam.^[51]

Reciprocal-time:^[52]

$$h = \left(\frac{2}{n}\right) \sum_{i=2}^n \frac{(n+1-i)}{[1+zx(i-1)]} \quad (15)$$

dimana berdasarkan data mielopati pada penelitian CHART, nilai z diperkirakan 0.36/jam.^[53]

Contoh penanganan interupsi selama terapi radiasi

Untuk membantu pemahaman mengenai tahap-tahap penanganan interupsi selama proses radioterapi, disampaikan beberapa contoh kondisi yang mungkin ditemui terkait interupsi selama proses terapi radiasi. Keenam contoh dibawah ini diambil dari dokumen rekomendasi Royal College of Radiology tahun 2008.^[9]

Pada contoh kasus 1-3, disampaikan penanganan interupsi yang terjadi selama 5 hari. Dalam kenyataannya, sebagian besar interupsi tidak terjadwal yang terjadi hanya memakan waktu kurang dari 5 hari, sehingga penanganannya lebih mudah dibanding contoh yang disampaikan. Contoh kasus 1-5 menggunakan jadwal terapi yang umum digunakan untuk pasien dengan kanker kepala / leher yaitu 70 Gy dalam 35 fraksi selama 46 hari. Overall treatment time (OTT) selama 46 hari tersebut ditentukan dengan asumsi terapi dimulai pada hari Senin, menggunakan fraksi harian selama 7 minggu, tanpa terapi pada akhir pekan, dan selesai pada hari Jumat minggu ketujuh. Untuk jadwal terapi serupa namun dimulai bukan pada hari Senin, OTT akan lebih panjang, dan sebaiknya perhitungan yang dilakukan mempertimbangkan hal ini.

Untuk jadwal lainnya, misalnya terapi yang diberikan dalam 4 minggu (dengan dosis per fraksi > 2 Gy), prinsip penanganan yang dilakukan tetap sama, namun perlu kehati-hatian dalam melakukan kompensasi dengan metode 2 fraksi per hari karena dosis per fraksi yang tinggi yang digunakan meningkatkan kemungkinan repair inkomplit. Contoh kasus keenam membahas hal ini, selain juga jadwal yang dimulai bukan pada hari Senin.

Contoh kasus 1. Interupsi yang terjadi selama 1 minggu (5 fraksi) pada minggu ketiga terapi dengan jadwal 70 Gy / 35 Fraksi / 46 hari.

Dengan asumsi bahwa terapi dimulai hari Senin, OTT yang direncanakan adalah 46 hari. Setelah terjadinya interupsi, terapi dilanjutkan pada hari Senin minggu keempat. Total fraksi yang telah diberikan sebanyak 10 fraksi sehingga tersisa 25 fraksi yang harus diberikan dalam sisa waktu 26 hari (termasuk akhir pekan). Dengan demikian, interupsi dapat dikompensasi dengan melanjutkan terapi selama hari kerja (20 fraksi) ditambah 5 dari 6 hari akhir pekan yang tersisa. Karena tidak diperlukan perubahan dosis per fraksi dan OTT, kompensasi ini dapat dinilai baik. Bila terapi pada akhir pekan tidak dapat dilakukan, kompensasi yang cukup baik yang dapat dilakukan adalah dengan memberikan 2 fraksi per hari selama 5 hari di dalam 20 hari kerja yang tersisa. Perlu diingat bahwa jarak antar fraksi tidak boleh kurang dari 6 jam. Selain itu, disarankan pula agar terapi dengan 2 fraksi per hari tidak diberikan secara berturut-turut, tetapi dilakukan dengan interval yang sama selama waktu yang tersisa. Disarankan pemberian setiap hari Jumat karena jaringan normal memperoleh kesempatan lebih besar untuk melakukan perbaikan selama akhir pekan. Sebagaimana telah disebutkan sebelumnya, perlu kehati-hatian ekstra bila dosis per fraksi yang digunakan pada rencana awal > 2 Gy.

Contoh kasus 2. Interupsi yang terjadi selama 1 minggu (5 fraksi) pada minggu keenam terapi dengan jadwal 70 Gy / 35 Fraksi / 46 hari.

Setelah interupsi yang terjadi, terapi dapat dimulai pada hari Senin minggu ketujuh. Telah diberikan 25 fraksi, sehingga tersisa 10 fraksi yang harus diberikan dalam 5 hari kerja yang tersisa agar OTT tidak mengalami perpanjangan. Kompensasi dapat dilakukan dengan memberikan 2 fraksi per hari (dengan jeda > 6 jam antar fraksi) selama hari kerja yang tersisa. Karena tidak dilakukan peningkatan dosis per fraksi dan OTT dapat dipertahankan, metode ini dinilai cukup baik. Bila akhir pekan minggu keenam dapat digunakan, maka tersedia 7 hari untuk memberikan 10 fraksi yang tersisa. Terapi dengan 2 fraksi per hari dapat diberikan pada hari Senin, Rabu dan Jumat sementara 4 hari lainnya diberikan dalam 1 fraksi per hari. Metode ini dinilai lebih baik dibandingkan penggunaan 2 fraksi per hari secara berturut-turut, karena dapat menurunkan risiko cedera jaringan normal bila terjadi repair inkomplit antar fraksi.

Contoh kasus pertama dan kedua tidak menimbulkan perubahan dosis per fraksi maupun OTT, dan selama prinsip jarak antar fraksi > 6 jam tetap dijaga, tidak menimbulkan dilema secara radiobiologi (dan tidak memerlukan perhitungan

radiobiologi). Dalam contoh kasus berikutnya, akan disampaikan keadaan dimana harus dilakukan pilihan antara kemungkinan cedera jaringan normal dan penurunan kontrol tumor.

Contoh kasus 3. Interupsi yang terjadi selama 1 minggu (5 fraksi) pada minggu ketujuh terapi dengan jadwal 70 Gy / 35 Fraksi / 46 hari.

Pada contoh kasus ini, metode kompensasi apapun yang digunakan tidak dapat mencegah perpanjangan OTT. Karena itu, diperlukan perhitungan BED jaringan normal yang “tersisa” setelah interupsi. Untuk rencana terapi awal, BED jaringan normal (BED_3) adalah sebagai berikut (persamaan 9):

$$35 \times 2 \times [1+2/3] = 116.7 \text{ Gy}_3$$

BED_3 yang telah diberikan sebelum interupsi adalah

$$30 \times 2 \times [1+2/3] = 100 \text{ Gy}_3$$

Sisa BED_3 yang dapat diberikan tanpa melampaui toleransi jaringan normal adalah $116.7 - 100 = 16.7 \text{ Gy}_3$

BED tumor (BED_{10}) untuk rencana terapi awal dengan $K = 0.9$ dan $T_{\text{delay}} = 28$ hari adalah (persamaan 11)

$$35 \times 2 \times [1+2/10] - 0.9 \times (46-28) = 67.8 \text{ Gy}_{10}$$

Perhitungan dimulai dengan asumsi bahwa dosis yang tersisa diberikan dalam 5 fraksi 2 Gy selama minggu kedelapan. Pada saat terapi selesai diberikan, OTT lebih panjang 7 hari dibandingkan rencana semula. Dengan BED ekuivalen tumor 0.9 Gy/hari, maka BED_{10} tumor akan lebih rendah $7 \times 0.9 = 6.3 \text{ Gy}_{10}$. Dengan kata lain, BED_{10} akan menurun menjadi $67.8 - 6.3 = 61.5 \text{ Gy}_{10}$ (terjadi penurunan 9% dibandingkan rencana awal) sedangkan BED_3 tetap sama dengan rencana awal.

Jika sisa terapi diberikan mulai hari Sabtu minggu ketujuh (sampai dengan hari Rabu minggu kedelapan) maka total perpanjangan OTT hanya 5 hari. Dengan kata lain, BED_{10} hanya menurun $5 \times 0.9 = 4.5 \text{ Gy}_{10}$ (6.6%). Pilihan lain adalah memberikan terapi dengan 2 fraksi per hari pada hari Sabtu dan Senin dan 1 fraksi pada hari Minggu, sehingga perpanjangan OTT hanya 3 hari dan penurunan BED_{10} sebesar $2 \times 0.9 = 1.8 \text{ Gy}_{10}$ (4%). BED_3 untuk jaringan normal dapat tetap dipertahankan.

Tim radioterapi akan menghadapi dilema bila BED_{10} ingin tetap dipertahankan sesuai rencana semula, karena BED_3 jaringan normal akan ikut meningkat. Melakukan kompensasi dengan menambah dosis total dalam beberapa fraksi tambahan dapat semakin memperpanjang OTT sehingga masalah menjadi semakin berlipat ganda. Selain itu, menggunakan dosis per fraksi yang lebih tinggi sekalipun dapat mengatasi dampak negatif akibat repopulasi selama perpanjangan OTT, tetap akan

meningkatkan BED_3 secara proporsional lebih besar dibandingkan peningkatan BED_{10} karena sensitifitas jaringan normal yang lebih besar terhadap besaran dosis per fraksi.

Dalam contoh berikut akan dipaparkan situasi dimana pencapaian BED_{10} dinilai lebih penting dibandingkan efek pada jaringan normal. Dalam contoh ini diasumsikan bahwa digunakan metode terapi pada akhir pekan sehingga OTT adalah $46 + 5 = 51$ hari.

BED_{10} tumor ingin dipertahankan sebesar 67.8 Gy_{10} . Oleh karena itu, untuk rencana terapi keseluruhan (pre dan post interupsi):

$$BED_{10} (\text{pre-interupsi}) + BED_{10} (\text{post-interupsi}) - \text{faktor repopulasi tumor} = BED_{10} \text{ awal.}$$

$$30 \times 2 \times [1+2/10] + 5 \times d \times [1+d/10] - 0.9 \times (51-28) = 67.8 \text{ Gy}_{10}$$

dimana d adalah nilai dosis per fraksi baru untuk 5 fraksi yang tersisa. Dalam perhitungan diatas, didapatkan nilai $d = 2.62 \text{ Gy}$. Dengan kata lain, terapi dengan pemberian $5 \times 2.62 \text{ Gy}$ pada fraksi sisa dapat mempertahankan BED_{10} tumor sesuai rencana awal.

Penting untuk diingat bahwa nilai BED_{10} yang hilang dengan perpanjangan OTT 5 hari sebesar $(5 \times 0.9) = 4.5 \text{ Gy}_{10}$ tidak dapat ditambahkan begitu saja pada sisa 5 fraksi 2 Gy, sebab nilai Gy_{10} (biologik) dan Gy (fisik) merupakan konsep yang berbeda.

Dari sudut pandang jaringan normal, rencana terapi yang baru meningkatkan BED_3 menjadi:

$$BED_3 (\text{pre-interupsi}) + BED_3 (\text{post-interupsi})$$

$$100 + 5 \times 2.62 \times [1+2.62/3] = 124.5 \text{ Gy}_3$$

, dengan kata lain 6.7% lebih tinggi. Untuk menilai dampaknya dalam dosis per fraksi 2 Gy:

$$\text{Total dosis dalam 2 Gy/fraksi} \times [1+2/3] = 124.5$$

Dengan kata lain, BED_3 rencana terapi yang baru ekuivalen dengan 74.7 Gy dalam 2 Gy per fraksi, atau sekitar $37 \times 2 \text{ Gy}$.

Jika nilai ini dianggap terlalu tinggi, dapat diambil jalan tengah, yaitu menentukan BED_{10} yang tidak terlalu berkurang dengan peningkatan BED_3 yang tidak terlalu tinggi. Dalam menentukan jalan tengah yang diambil, diperlukan proses *trial and error* dengan mencoba hasil perhitungan dari beberapa dosis per fraksi. Misalnya, pada contoh diatas, bila dicoba dosis per fraksi 2.3 Gy dapat dicapai BED_{10} tumor sebesar:

$$BED_{10} (\text{pre-interupsi}) + BED_{10} (\text{post-interupsi}) - \text{faktor repopulasi tumor}$$

$$30 \times 2 \times [1+2/10] + 5 \times 2.3 \times [1+2.3/10] - 0.9 \times (51-28) = 65.4 \text{ Gy}_{10}$$

Sedangkan BED_3 jaringan normal adalah:

$$BED_3 (\text{pre-interupsi}) + BED_3 (\text{post-interupsi})$$

$$30 \times 2 \times [1+2/3] + 5 \times 2.3 \times [1+2.3/3] = 120.3 \text{ Gy}_3$$

Dengan kompensasi menggunakan dosis per fraksi 2.3 Gy pada 5 fraksi sisa, BED tumor lebih rendah 3.5% dan BED jaringan normal lebih tinggi 3.1% dibandingkan rencana semula. Dengan proses yang sama, dapat diketahui dampak penggunaan dosis per fraksi lainnya. Namun demikian, perlu ditekankan bahwa hipofraksinasi bukan solusi terbaik dalam keadaan ini. Disarankan membagi dalam jumlah fraksi yang lebih banyak yang diberikan 2 fraksi per hari agar dosis per fraksi tidak terlalu besar.

Contoh kasus 4. Interupsi yang terjadi selama 2 minggu (10 fraksi) pada minggu keenam dan ketujuh terapi dengan jadwal 70 Gy / 35 Fraksi / 46 hari.

Seperti halnya dalam contoh kasus 3, interupsi yang terjadi berakhir pada hari yang sama dengan hari dimana terapi radiasi direncanakan untuk diakhiri (hari ke-46). Dengan demikian untuk mengurangi perpanjangan yang terjadi, terpaksa digunakan dosis per fraksi yang lebih tinggi bila terapi akan diberikan dengan 1 fraksi per hari.

Dalam kasus ini, pertama-tama diupayakan agar terapi dapat diselesaikan dengan 5 fraksi pada minggu kedelapan agar OTT tidak memanjang lebih dari 7 hari (dari 46 hari menjadi 53 hari). Dicari dosis per fraksi yang memungkinkan dosis total tetap ekuivalen dengan BED₃ yang direncanakan semula (116.7 Gy₃)

$$\text{BED}_3 \text{ (pre-interupsi)} + \text{BED}_3 \text{ (post interupsi)} = \text{BED}_3 \text{ awal}$$

Diperoleh $d = 3.22 \text{ Gy}$.

Dosis per fraksi ini menghasilkan BED₁₀ tumor sebesar

$$\text{BED}_{10} \text{ (pre-interupsi)} + \text{BED}_{10} \text{ (post-interupsi)} - \text{faktor repopulasi tumor}$$

$$25 \times 2 \times [1+2/10] + 5 \times 3.22 \times [1+3.22/10] - 0.9 \times (53-28) = 58.8 \text{ Gy}_{10}$$

Dengan penggunaan dosis per fraksi yang besar, 3.22 Gy per fraksi sekalipun, BED₁₀ tumor masih tetap 13.2% lebih rendah dari rencana awal. Jika akhir pekan minggu ketujuh dapat digunakan, maka dapat diberikan 7 fraksi dengan dosis per fraksi 2.57 Gy (BED₁₀ tumor 60.1 Gy₁₀). Jika digunakan 11 fraksi selama 7 hari yang tersisa tersebut (termasuk akhir pekan minggu ketujuh) maka dapat digunakan dosis per fraksi 1.87 Gy dengan BED₁₀ 61.9 Gy₁₀. Angka ini masih 8.7% lebih rendah daripada rencana awal (67.8 Gy₁₀). Oleh karena itu, pertimbangan seperti pada contoh 3 dapat digunakan. Dalam kasus khusus, dapat pula digunakan 3 fraksi per hari, namun dalam keadaan tersebut perlu dipertimbangkan dampak repair inkomplit.

Jika terapi pada akhir pekan maupun dua fraksi per hari tidak dapat digunakan, maka terapi

terpaksa diberikan dalam 2 minggu (minggu kedelapan dan kesembilan) sehingga OTT menjadi 46+14=60 hari. Dalam hal ini, dosis per fraksi yang dibutuhkan untuk mencapai BED₁₀ yang direncanakan semula adalah:

$$\text{BED}_{10} \text{ (pre-interupsi)} + \text{BED}_{10} \text{ (post-interupsi)} - \text{faktor repopulasi tumor}$$

$$25 \times 2 \times [1+2/10] + 10 \times d \times [1+d/10] - 0.9 \times (60-28) = 67.8 \text{ Gy}_{10}$$

Nilai $d = 2.85 \text{ Gy}$ mengakibatkan BED₃ sebesar 138.9 Gy₃, atau 19% lebih tinggi dibandingkan rencana semula. Contoh ini menggambarkan dilema yang terjadi akibat tidak digunakannya akhir pekan maupun 2 fraksi per hari karena dosis yang perlu ditambahkan menjadi lebih besar dan dengan sendirinya meningkatkan pula BED₃.

Contoh kasus 5. Interupsi yang terjadi selama 13 fraksi terakhir pada terapi dengan jadwal 70 Gy / 35 Fraksi / 46 hari.

Kasus ini sangat sulit untuk ditangani. Dengan pertimbangan meminimalkan perpanjangan yang terjadi namun menjaga agar jumlah fraksi yang tersedia memadai, diasumsikan bahwa diberikan 10 fraksi pasca interupsi, dua kali per hari setiap hari mulai hari Sabtu minggu ketujuh hingga Rabu minggu kedelapan, sehingga perpanjangan OTT hanya 46 + 5 = 51 hari. Diasumsikan bahwa efek repair inkomplit dapat diabaikan, sehingga persamaan (11) tetap valid. Dengan demikian, dosis per fraksi yang diperlukan untuk menjaga agar BED₃ tetap 116.7 Gy₃ adalah:

$$\text{BED}_3 \text{ (pre-interupsi)} + \text{BED}_3 \text{ (post-interupsi)} = \text{BED}_3 \text{ awal}$$

$$22 \times 2 \times [1+2/3] + 10 \times d \times [1+d/3] = 116.7 \text{ Gy}_3$$

Diperoleh nilai $d=2.41 \text{ Gy}$, dimana BED₁₀ tumor adalah:

$$\text{BED}_{10} \text{ (pre-interupsi)} + \text{BED}_{10} \text{ (post-interupsi)} - \text{faktor repopulasi tumor}$$

$$22 \times 2 \times [1+2/10] + 10 \times 2.41 \times [1+2.41/10] - 0.9 \times (51-28) = 62.0 \text{ Gy}_{10}$$

Bila efek dari repair inkomplit diperhitungkan, maka digunakan persamaan (13) untuk menentukan BED₃ pasca interupsi. Persamaan (13) menggunakan nilai h yang sebelumnya perlu diperhitungkan dengan menggunakan persamaan (14) atau (15) tergantung model repair yang digunakan.

Waktu paruh pada model repair mono-exponential umumnya diasumsikan 1.5 jam. Namun demikian menurut data dari Bentzen dkk⁵¹ diperkirakan nilai 3.8-4.9 jam berdasarkan data dari penelitian CHART. Dengan mengambil nilai tengah 4.5 jam, diperoleh laju perbaikan eksponensial (μ) 0.15/jam ($\mu = 0.693/\text{waktu paruh}$).

Dalam contoh kasus ini, dimana jarak antar fraksi 6 jam dan terdapat jarak 18 jam antara fraksi

kedua hari tersebut dengan fraksi pertama hari berikutnya, nilai h hanya dihitung untuk jarak terpendek (6 jam) karena diasumsikan bahwa efek repair inkomplit selama periode 18 jam dapat diabaikan dibandingkan efek dari jarak 6 jam tersebut. Dengan persamaan (14) dimana $N=2$, $x=6$ jam dan $\mu = 0.15$ /jam, diperoleh nilai $h = 0.407$. BED_3 jaringan normal menjadi:

BED_3 (pre-interupsi) + BED_3 (post-interupsi)
 $22 \times 2 \times [1+2/3] + 10 \times 2.41 \times [1+ (2.41 \times (1+0.407)/3)]$
 yaitu 124.7 Gy₃.

Nilai ini lebih tinggi 6.7% dibandingkan nilai yang diperoleh tanpa memperhitungkan dampak repair inkomplit. Jika jarak antar fraksi menjadi 4 jam, maka nilai h menjadi 0.549 dan BED_3 menjadi 127.4 Gy₃ atau lebih tinggi 9.1% dibanding bila repair inkomplit diabaikan.

Dalam menentukan nilai h :

1. Akan lebih akurat bila dampak repair inkomplit selama jeda 18 jam turut diperhitungkan. Dampak pada jeda 18 jam ini akan menjadi lebih besar bila jumlah hari dimana 2 fraksi harian diberikan secara berturut-turut meningkat.
2. Selain model kinetika repair eksponensial, terdapat pula model kinetika repair *reciprocal time*. Model ini mengasumsikan bahwa repair terjadi lebih lambat dan tidak secara eksponensial. Model ini telah divalidasi dengan data dari penelitian CHART, dimana kejadian mielopati yang terjadi tidak dapat dijelaskan dengan model kinetika repair eksponensial. Bila digunakan model *reciprocal time*, maka nilai h ditentukan lewat persamaan (15).

Contoh 6. Rencana radiasi 54 Gy / 20 fraksi / 27 hari, namun keadaan umum pasien tidak memungkinkan untuk menjalani terapi pada 7 fraksi terakhir. Setelah dilakukan perbaikan keadaan umum, diperkirakan bahwa lama terapi keseluruhan akan menjadi 38 hari. Terapi dimulai pada hari Rabu.

Karena terapi dimulai pada hari Rabu, maka perkiraan lama terapi adalah 27 hari, atau lebih panjang 2 hari dibanding bila terapi dimulai pada hari Senin.

BED_3 untuk jaringan normal menurut rencana awal adalah:

$$54 \times [1+2.7/3] = 102.6 \text{ Gy}_3$$

Karena OTT memanjang dari 27 hari menjadi 38 hari, diasumsikan bahwa nilai $K = 0$ hingga hari ke 28 dan 0.9 Gy/hari setelahnya. BED_{10} untuk tumor menurut rencana awal adalah:

$$54 \times [1+2.7/10] = 68.6 \text{ Gy}_{10}$$

Interupsi mengakibatkan OTT menjadi 38 hari. Jika sisa 7 fraksi diberikan dengan dosis per fraksi sama dengan rencana awal (2.8 Gy) maka BED_3 jaringan normal tidak berubah. Namun demikian BED_{10} akan menurun karena lama terapi memanjang melebihi hari ke-28 dimana repopulasi diperkirakan telah terjadi. Oleh karena itu, BED_{10} tumor adalah:

BED (pre-interupsi) + BED (post-interupsi) – faktor repopulasi tumor

$$13 \times 2.7 \times [1+2.7/10] + 7 \times 2.7 \times [1+2.7/10] - 0.9 \times (38 - 28) = 59.6 \text{ Gy}_{10}$$

Dengan kata lain, BED_{10} tumor mengalami penurunan 13.1%.

Dalam kasus ini, karena dosis per fraksi yang digunakan tinggi, maka penentuan kompensasi terkait BED_{10} dan BED_3 perlu dilakukan dengan hati-hati. Misalnya, untuk mencapai BED_{10} dengan nilai 65 Gy₁₀, dibutuhkan dosis per fraksi sebesar:

$$13 \times 2.7 \times [1+2.7/10] + 7 \times d \times [1+d/10] - 0.9 \times (38 - 28) = 65.0 \text{ Gy}_{10}$$

Nilai d diperoleh 3.19 Gy per fraksi.

Bila digunakan dosis per fraksi ini untuk 7 fraksi yang tersisa, maka BED_3 jaringan normal adalah:

$$BED_3 \text{ (pre-interupsi) + } BED_3 \text{ (post-interupsi)} \\ 13 \times 2.7 \times [1+2.7/3] + 7 \times 3.19 \times [1+3.19/3] \text{ yaitu } 112.8 \text{ Gy}_3.$$

Nilai ini 10% lebih tinggi dari yang direncanakan semula, sekalipun batasan BED_{10} yang ingin dicapai telah dikurangi.

Masalah lain dengan rencana terapi yang menggunakan dosis besar per fraksi adalah bahwa akselerasi pasca interupsi dengan 2 fraksi per hari tidak rasional untuk dilakukan. Dalam contoh keenam ini, bila diberikan 2 fraksi per hari dengan dosis per fraksi 2.7 Gy, maka diberikan BED_3 sebesar 10.3 Gy₃ per hari. Nilai ini bahkan 50% lebih tinggi dibandingkan BED_3 pada jadwal 3 fraksi per hari pada penelitian CHART, dan dalam perhitungan ini efek repair inkomplit belum diperhitungkan. Karena itu, bila direncanakan kompensasi dengan 2 fraksi per hari terhadap rencana terapi yang menggunakan dosis per fraksi besar, perlu dipertimbangkan menggunakan jumlah fraksi lebih banyak dengan dosis per fraksi yang lebih kecil.

Pertimbangan tambahan

1. Kemoterapi konkuren diketahui memiliki BED nya sendiri, namun tidak dipengaruhi oleh interupsi. Oleh karena itu, tidak dibutuhkan penyesuaian dosis kemoterapi. Namun demikian, disarankan agar kemoterapi tidak diberikan pada hari yang sama dengan hari dimana dosis per fraksi atau jumlah fraksi harian diubah.

2. Sekalipun pada contoh diatas BED₃ mendapat prioritas lebih tinggi, namun pada pasien dengan tumor-tumor yang tidak mungkin menjalani salvage bila terjadi rekurensi BED₁₀ tumor dapat menempati prioritas lebih tinggi. Pasien juga perlu dilibatkan dalam pengambilan keputusan, karena memiliki pandangan berbeda-beda mengenai risiko rekurensi dan risiko toksisitas, termasuk kemungkinan salvage dan koreksi toksisitas dengan pembedahan. Namun pada kasus dimana toksisitas yang terjadi sulit dikoreksi (misalnya mielitis) maka disarankan menggunakan pendekatan konservatif (BED₃)
3. Bila memungkinkan, ukuran lapangan dapat dikurangi pada tahapan kompensasi untuk meminimalkan volume jaringan sehat yang terpapar pada BED₃ yang lebih tinggi tersebut.
4. Perubahan urutan terapi dapat membantu proses kompensasi, misalnya memulai lebih cepat fase 2 (pengecilan lapangan). Pendekatan ini dapat dilakukan pada beberapa jenis tumor, misalnya meduloblastoma, vulva, payudara, kepala/leher, tergantung keadaan. Selain dengan radiasi eksterna, penggunaan brakhiterapi untuk memberikan dosis lebih besar pada volume yang lebih terbatas juga dapat dipertimbangkan, terutama pada pasien yang rendah toleransinya terhadap terapi radiasi eksterna.
5. Pada keadaan dimana brakhiterapi tertunda pasca radiasi eksterna, penggunaan kemoterapi selama periode interupsi dapat dipertimbangkan.

Kesimpulan

1. Akibat fenomena repopulasi, hasil akhir terapi radiasi menjadi sangat dipengaruhi oleh total waktu terapi (overall treatment time / OTT). Diketahui bahwa repopulasi umumnya terjadi setelah jeda waktu beberapa hari, namun setelah terjadi menyebabkan hilangnya efektifitas sebagian dosis yang diberikan dalam menurunkan jumlah klonogen.
2. Interupsi selama terapi radiasi merupakan masalah yang umum ditemui, dan seringkali disebabkan oleh masalah yang terkait pesawat radiasi.
3. Penanganan interupsi selama terapi radiasi dapat dibagi menjadi aspek preventif dan aspek korektif. Aspek preventif bertujuan toksisitas.
4. mengurangi kemungkinan terjadinya interupsi, sementara aspek korektif bertujuan mengurangi dampak interupsi yang terjadi terhadap OTT.
4. Tersedianya sumber daya untuk melakukan terapi pada akhir pekan dan melakukan terapi 2 fraksi per hari sangat membantu tindakan korektif terhadap interupsi yang terjadi.
5. Dalam penanganan interupsi selama proses terapi radiasi, berbagai faktor mempengaruhi pilihan pendekatan yang diambil; faktor-faktor ini tidak hanya terbatas pada parameter radiobiologik melainkan juga aspek manajerial, sumber daya, dan pandangan pasien mengenai rekurensi dan toksisitas.

Daftar Pustaka

1. Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomised study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:7-16.
2. Lindberg RD, Jones K, Garner HH, Jose B, Spanos WJ Jr, Bhatnagar D. Evaluation of unplanned interruptions in radiotherapy treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:811-815.
3. Diegues SS, Ciconelli RM, Segreto RA. Causes of unplanned interruption of radiotherapy. *Radiol Bras* 2008;41:103-108.
4. James ND, Robertson G, Squire CJ, Forbes H, Jnes K, Cottier B. (on behalf of the RCR Clinical Oncology Audit Sub-committee). A national audit of radiotherapy in head and neck cancer. *Clin Oncol* 2003;15:41-46.
5. Bentzen SM, Johansen LV, Overgaard J, Thames HD. Clinical radiobiology of squamous cell carcinomas of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1197-1206.
6. Bujko K, Skoczylas JZ, Bentzen SM et al. A feasibility study of concomitant boost radiotherapy for patients with cancer of the supraglottic larynx. *Acta Oncol* 1991;32:637-640
7. James ND, Williams MV, Summers ET, Jones K, Cottier B (on behalf of the RCR Clinical Audit Sub-Committee). The management of interruptions to radiotherapy in head and neck cancer: an audit of the effectiveness of national guidelines. *Clin Oncol* 2008;20:599-605
8. Departemen Radioterapi RSCM, unpublished data.
9. The Royal College of Radiologists. The timely delivery of radical radiotherapy: standards and guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions, Third edition, 2008. London: The Royal College of Radiologists, 2008.

10. Duncan W, MacDougall H, Kerr G, Downing D. The adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 1996;41:203-207.
11. Robertson AG, Robertson C, Perone C et al. Effect of gap length and position on results of treatment of cancer of the larynx in Scotland by radiotherapy: a linear quadratic analysis. *Radiother Oncol* 1998;48:165-173
12. Robertson C, Robertson AG, Hendry JH et al. Similar decreases in local tumour control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:319-329
13. Groome PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ et al. Compromised local control due to treatment interruptions and late treatment breaks in early glottic cancer: Population-based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1002-1012.
14. Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, Wydmanski J, Tarnawski R, Maciejewski B. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:399-412.
15. Machtay M, Hsu C, Komaki R et al. Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small cell lung carcinoma: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:667-671.
16. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992;25:273-279.
17. Girinsky T, Rey A, Roche B et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1051-1056.
18. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;30:1275-1288.
19. Chen SW, Liang SN, Ko HL, Lin FJ. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol* 2003;67:69-76.
20. Nag S, Erickson B, Thomadsen B et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:201-211.
21. Videtic GMM, Fung K, Tomiak AT et al. Using treatment interruptions to palliate the toxicity from concurrent chemoradiation for limited small cell lung cancer decreases survival and disease control. *Lung Cancer* 2001;33:249-258.
22. Sykes AJ, Burt PA, Slevin NJ, Stout R, Marrs JE. Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus. *Radiother Oncol* 1998;48:15-21.
23. Nishimura Y, Ono K, Tsutsui K et al. Esophageal cancer treated with radiotherapy: impact of total treatment time and fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:1099-1105.
24. Dell-Charco JO, Bolek TW, McCollough WM et al. Medulloblastoma: time-dose relationship based on a 30 year review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:147-154.
25. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:675-680.
26. Bese NS, Sut PA, Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. *Oncology* 2005;69:214-233.
27. Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Acta Oncol* 1994;33:397-402.
28. De Neve W, Lybeert MLM, Goor C, Crommelin MA, Ribot JG. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995;36:183-188.
29. Moonen L, van den Voet H, de Nijs R, Horenblas S, Hart AA, Bartelink H. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:525-530.
30. Admur RJ, Parsons JT, Fitzgerald LT, Million RR. The effect of overall treatment time on local control in patients with adenocarcinoma of the prostate treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1377-1382.
31. Lai PP, Pilepich MV, Krall JM et al. The effect of overall treatment time on the outcome of definitive radiotherapy for localised prostate carcinoma: the Radiation Therapy Oncology Group 75-06 and 77-06 experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:925-933.
32. Jones B, Hopewell JW, Dale RG. Radiobiological compensation for unintended treatment interruptions during palliative radiotherapy. *BJR* 2007;80:1006-1010.
33. Van den Bogaert W, van der Leest A, Rijnders A, Delaere P, Thames H, van der Schueren E. Does tumour control decrease by prolonging overall treatment time or interrupting treatment in laryngeal cancer? *Radiother Oncol* 1995;36:177-182.
34. Maciejewski B, Withers R, Taylor JM, Hliniak A. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: Tumor dose-response and repopulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:831-843.
35. Steel GG. The radiobiology of tumours. in: *Basic Clinical Radiobiology* 2nd ed. G Gordon Steel (ed). London:Arnold 1997.
36. Trott KR. Cell repopulation and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1071-1075.
37. Begg AC. Cell proliferation in tumours. in: *Basic Clinical Radiobiology* end ed. G Gordon Steel (ed). London:Arnold 1997.
38. Steel GG. Clonogenic cells and the concept of cell survival. in: *Basic Clinical Radiobiology* end ed. G Gordon Steel (ed). London:Arnold 1997.

39. Bentzen SM. Dose-response relationships in radiotherapy. in: Basic Clinical Radiobiology end ed. G Gordon Steel (ed). London: Arnold 1997.
40. Joiner MC, van der Kogel AJ. The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. in: Basic Clinical Radiobiology end ed. G Gordon Steel (ed). London: Arnold 1997.
41. Marks LB, Marks D. Accelerated repopulation: friend or foe? Exploiting changes in tumor growth characteristics to improve the "efficiency" of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1377-1383.
42. Baumann M, Petersen C, Schulz P, Baisch H. Impact of overall treatment time on local control of slow growing human GL squamous cell carcinoma in nude mice treated by fractionated irradiation. *Radiother Oncol* 1999;50:107-111.
43. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumour sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:654-661.
44. Tarnawski R, Widel M, Skladowski K. Tumor cell repopulation during conventional and accelerated radiotherapy in the in vitro megacolony culture. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1074-1081.
45. Dale RG, Robertson AG, Jones B, Hendry JH, Deehan C, Sinclair JA. Treatment interruptions: practical application of the methods available for compensating for missed treatment days in radiotherapy. *Clin Oncol* 2002;14:382-393.
46. Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG et al. A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *Clin Oncol* 1996;8:297-307.
47. Steel GG. The dose rate effect: brachytherapy. in: Basic Clinical Radiobiology end ed. G Gordon Steel (ed). London: Arnold 1997.
48. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131-146.
49. Hendry JH, Roberts SA, Slevin NJ, Keane TJ, Barton MB, Agren-Conqvst A. Influence of radiotherapy treatment time on control of laryngeal cancer: comparisons between centres in Manchester, UK and Toronto, Canada. *Radiother Oncol* 1994;31:14-22.
50. Fowler JF, Harari PM. Confirmation of improved local-regional control with altered fractionation in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:3-6.
51. Bentzen SM, Saunders MI, Dische S. Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiat Oncol* 1999;53:219-226.
52. Buckle AH, Lewis J. Biologically effective dose using reciprocal repair for varying fraction doses and fraction intervals. *Br J Radiol* 2008;81:137-142.
53. Dale RG, Fowler JF, Jones B. A new incomplete-repair model based on a 'reciprocal-time' pattern of sub-lethal damage repair. *Acta Oncol* 1999;38:919-92



Tinjauan Pustaka

Mekanisme Kematian Sel Akibat Radiasi: Fokus pada Apoptosis

Angela Giselvania¹, Irwan Ramli¹

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:

Diterima 3 Mei 2010

Disetujui 24 Mei 2010

Alamat Korespondensi:

Dr. Angela Giselvania,

Departemen Radioterapi RSUPN

Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas

Kedokteran Universitas Indonesia,

Jakarta

Email: giselvania@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Beberapa mekanisme molekular diketahui dapat memperantarai proses inaktivasi sel-sel tumor klonogenik setelah terjadinya paparan radiasi. Mekanisme tersebut antara lain terjadi melalui "cell cycle arrest" atau *senescence*, melalui apoptosis atau kematian sel terprogram lainnya, melalui diferensiasi, atau mengalami kematian setelah kejadian *mitotic catastrophe*. Selain itu, jalur pensinyalan apoptosis pada radiasi juga dapat ditempuh melalui membran sel, yaitu melalui inisiasi peningkatan konsentrasi *ceramide* pada membran sel.

Kata kunci: apoptosis, kematian sel, radiasi, *ceramide*

Several molecular mechanisms are known to mediate the inactivation of clonogenic tumor cells after irradiation. Some of those mechanisms are inactivation of tumor cells by cell cycle arrest or senescence, by apoptosis or other forms of programmed cell death, through differentiation, or mitotic catastrophe. Additionally, the apoptotic signaling pathways could also be generated through the accumulation of ceramide in cell membrane.

Key words: apoptosis, cell death, radiation, *ceramide*

Hak cipta ©2010 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Radioterapi merupakan salah satu bagian penting dari multimodalitas pengobatan kanker di era modern ini. Meskipun pada umumnya kemajuan dalam onkologi radiasi berasal dari kemajuan teknologi radiasi, namun demikian saat ini juga telah diketahui bahwa pendekatan berbasis biologi lebih jauh akan mendorong kemajuan onkologi radiasi modern.^[1]

Beberapa mekanisme molekular diketahui dapat memperantarai proses inaktivasi sel-sel tumor klonogenik setelah terjadinya paparan radiasi. Mekanisme tersebut antara lain terjadi melalui "cell cycle arrest" atau *senescence*, melalui apoptosis atau kematian sel terprogram lainnya, melalui diferensiasi, atau mengalami kematian setelah kejadian *mitotic catastrophe*.^[1]

Pemaparan sel pada radiasi pengion akan menghasilkan suatu kerusakan selular yang terutama terjadi di DNA melalui *double-strand breaks*, yang merupakan bentuk kerusakan paling letal. Terdapatnya lesi ini kemudian akan dikenali oleh berbagai protein, termasuk diantaranya DNA-dependent protein kinase, protein *ataxia telangiectasia mutated* (ATM) dan protein terkait rad3 (ATR). Pengenalan terhadap terjadinya kerusakan tersebut kemudian akan

meyebabkan teraktivasinya protein-protein tersebut. Setelah teraktivasi, protein-protein tersebut kemudian akan mengirimkan sinyal dan mengaktifkan protein lain, seperti p53, yang akan menginduksi ekspresi gen untuk mengaktifkan proses *repair*, *cell cycle checkpoints*, dan apoptosis.^[2]

Selain itu, terdapat pula jalur pensinyalan yang lain. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa radiasi pengion maupun beberapa obat kemoterapi dapat menginisiasi peningkatan konsentrasi *ceramide* pada membran sel, yang pada akhirnya juga akan membawa sel pada apoptosis.^[2]

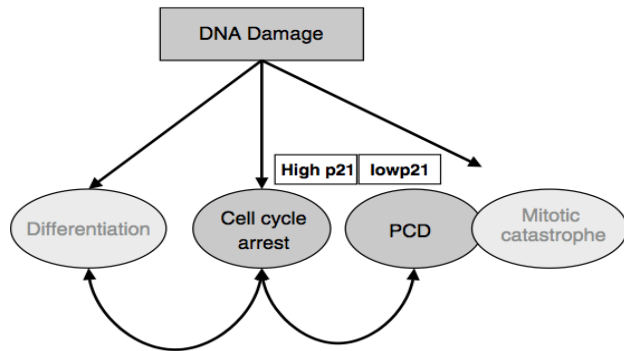
Kematian Sel Akibat Radiasi

Terdapat empat jenis mekanisme inaktivasi klonogenik sel tumor akibat radiasi, yaitu (1) *cell cycle arrest*, (2) induksi apoptosis atau kematian sel terprogram lainnya, (3) *mitotic catastrophe*, (4) dan *terminal differentiation* (gambar 1).^[1]

Pada makalah ini, akan dibahas mengenai kematian sel akibat radiasi, terutama mengenai apoptosis, termasuk mekanisme dan implikasinya dalam terapi.

Kematian Sel

Pada awalnya, istilah kematian sel terprogram (*programmed cell death/PCD*) hanya ditujukan untuk apoptosis. Namun demikian, beberapa jenis kematian sel lainnya juga membutuhkan aktivasi gen dan membutuhkan energi, sehingga dapat juga dikelompokkan dalam bentuk *programmed cell death*. Terdapat tiga bentuk PCD, yaitu *apoptosis* (tipe I), *autophagy* (tipe II) dan *necrosis* (tipe III).^[3]



Gambar 1. Empat jenis inaktivasi klonogenik sel tumor akibat radiasi

Apoptosis

Kata “apoptosis” pertama kali diperkenalkan oleh Kerr, Wyllie, dan Curie pada tahun 1972.^[3] Apoptosis berasal dari bahasa Yunani, *apo-* dari, dan *ptosis-* jatuh, atau *apoptein*, yang berarti jatuh, sering digunakan untuk menggambarkan daun yang jatuh dari pohonnya.

Karakteristik dari apoptosis meliputi penyusutan sel (*cell shrinkage*), plasma *membrane blebbing*, kondensasi kromatin (*pyknosis*), dan DNA fragmentasi, yang kemudian akan diikuti dengan proses fagositosis terhadap badan apoptosis (*apoptotic bodies*) tersebut oleh makrofag.^[3,4]

Apoptosis umumnya terjadi secara normal pada masa pertumbuhan dan penuaan sebagai salah satu mekanisme homeostatis untuk mempertahankan populasi normal pada jaringan. Apoptosis juga muncul sebagai mekanisme pertahanan pada reaksi imun atau ketika sel mengalami kerusakan akibat suatu agen toksik atau penyakit. Radioterapi dan kemoterapi dapat menyebabkan kerusakan pada DNA yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel secara apoptosis, melalui jalur p53 dependen.^[3]

Adapun isu yang membedakan apoptosis dari nekrosis, di mana kedua proses tersebut dapat terjadi secara tidak berkaitan (*independent*), secara berkelanjutan (sekuensial), maupun bersamaan (*simultaneously*). Pada beberapa jenis kasus, adalah tipe dari rangsangan/stimuli atau derajat rangsangan/stimuli tersebut yang menentukan apakah sel tersebut akan berakhir dengan apoptosis atau nekrosis. Pada dosis rendah, berbagai stimuli seperti panas, radiasi, hipoksia, dan obat sitotoksik dapat menginduksi apoptosis; namun demikian stimuli yang

sama tersebut dapat menyebabkan juga nekrosis pada dosis yang lebih tinggi.^[3]

Autophagy

Pada keadaan kurangnya nutrisi atau faktor pertumbuhan, sel dapat mengadakan sekuestrasi terhadap komponennya membentuk suatu vesikel fagosom yang kemudian mengalami degradasi lisosomal, melalui suatu proses yang dikenal sebagai *autofage*.^[5]

Autofage berasal dari bahasa Yunani yang berarti memakan diri sendiri (*‘self eating’*), secara morfologik digambarkan sebagai tipe kematian sel yang terjadi tanpa kondensasi kromatin namun didapatkan vakuolisasi autofagik yang masif dari sitoplasma. Gambaran yang umum didapatkan adalah vesikel yang dilapisi oleh membran ganda atau multipel, yang disebut sebagai autofagosom atau vakuola autofage, yang terdapat di sitoplasma, membungkus komponen sitoplasma dan organel, seperti mitokondria dan retikulum endoplasma. Vesikel ini kemudian berfusi dengan membran lisosom, mendegradasi yang terkandung di dalamnya dan kemudian dicerna oleh enzim katabolik.^[5]

Autofage yang berlebihan dapat menyebabkan kegagalan fungsi seluler dan mengakibatkan kematian sel secara langsung. Selain itu, proses autofage juga dapat memicu eksekusi dari kematian sel terprogram lainnya, yaitu apoptosis dan nekrosis.^[5]

Nekrosis

Nekrosis (Yunani, *necrosis* atau *‘dead body’*), merupakan kematian sel yang terjadi setelah sel kehilangan homeostasis selularnya secara mendadak. Karakteristik dari nekrosis adalah pembengkakan sitoplasma, destruksi organel, gangguan pada plasma membran yang mengakibatkan keluarnya komponen-komponen intrasel, sehingga menghasilkan suatu proses inflamasi.^[3,5]

Nekrosis sejak lama telah dikenal sebagai suatu proses yang terjadi di luar kontrol, pasif dan tidak membutuhkan energi. Namun demikian, penelitian menunjukkan bahwa nekrosis dapat terjadi secara kebetulan (*accidental*) maupun terprogram. Produksi dari reactive oxygen species (ROS), aktivasi dari Jun N-terminal kinase (JNK), dan poly(ADP ribose) polymerase-1 (PARP-1) diketahui menyebabkan terjadinya nekrosis sebagai respon terhadap kerusakan DNA.^[5]

Selain itu, terdapat juga bentuk kematian sel lainnya, yang dikenal sebagai *mitotic catastrophe* (MC).^[1,3,5]

Mitotic catastrophe

Mitotic catastrophe (MC) merupakan bentuk kematian sel yang tertunda (*delayed cell death*) dan merupakan bentuk yang paling sering terjadi akibat radiasi pengion. Mekanisme MC ini terjadi pada sel-

sel yang sedang atau telah mengalami mitosis pada saat terjadi ionisasi radiasi sehingga terjadi kegagalan mitosis/disregulasi. Karakteristik dari MC secara morfologi berbeda dengan apoptosis, antara lain terdapatnya multinukleasi atau mikronukleasi *giant cells* dengan pembentukan selubung inti pada masing-masing atau sekumpulan kromosom yang mengalami missegregasi. Beberapa sumber tidak mengklasifikasikan MC sebagai jenis kematian sel tersendiri, karena memiliki beberapa ciri-ciri biokimia yang sama dengan apoptosis, seperti permeabilisasi membran mitokondria dan pengaktifan reaksi kaspase. Dan menganggap MC lebih sebagai tahap awal dari suatu proses apoptosis maupun nekrosis.^[4,5]

Mekanisme Apoptosis

Apoptosis dapat dipicu oleh berbagai jenis stimuli, seperti *reactive oxygen species* (ROS), paparan kima, agen sitotoksik, kerusakan DNA, radiasi pengion, dan infeksi virus. Bergantung pada jenis sel, tipe stimulus, dan faktor lingkungan, beberapa jalur apoptosis yang berbeda dapat diaktifkan.^[4]

Terdapat 2 jalur apoptosis yang dikenal pada mamalia, yaitu jalur ekstrinsik (melalui mediator reseptor) dan jalur intrinsik (melalui mitokondria). Jalur ekstrinsik diawali dengan pengikatan ligan eksogen pada reseptor apoptosis pada permukaan sel. Sementara pada jalur intrinsik, proses apoptosis diawali dari dalam sel yang menginduksi proses kematian sel melalui pelepasan berbagai protein dari mitokondria.^[3,6] Pada apoptosis yang disebabkan oleh radiasi, jalur yang terutama berperan adalah jalur intrinsik (melalui mitokondria). Mitokondria bersifat rentan terhadap paparan oksidan karena mereka merupakan sumber utama radikal bebas dalam sel dan memiliki kemampuan yang terbatas dalam mengatasi stres oksidatif.^[5]

Jalur Ekstrinsik

Jalur apoptosis ekstrinsik dimulai pada saat *death receptor* yang terdapat pada permukaan sel bergabung dengan *death ligands*, menyebabkan terjadinya suatu perubahan konformasi dan mengaktifkan sinyal apoptosis melewati membran sel. Tiga reseptor utama yang merupakan anggota dari *Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptor Superfamily*, meliputi CD95 (Fas/Apo-1) dengan liganinya (CD95L), *death receptor* DR4 dan DR5 dengan liganinya, *TNF-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL), dan TNF-alfa dan *TNF receptor* (TNF-R1).^[3,4]

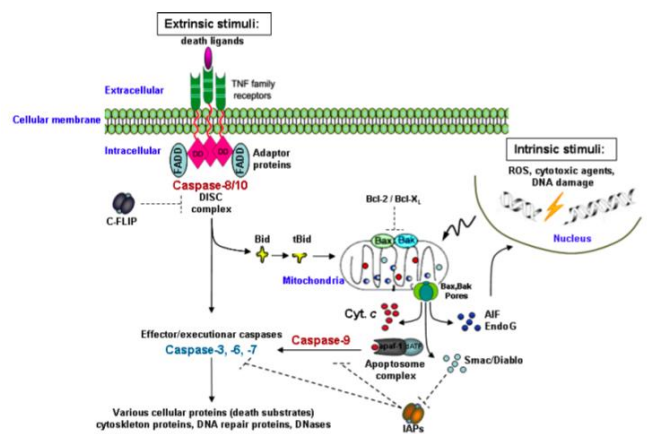
Pada saat ligan terikat pada reseptornya, terjadi agregasi dan trimerisasi dari reseptor yang akan mengirimkan sinyal ke sitoplasma sel, menrekrut *death domain* intraseluler (DD) dan protein adaptor (TRADD), kemudian melalui interaksi homofilik membentuk platform bagi aktivasi kaspase, yaitu melalui kompleks DISC (*death inducing signaling*

complex). Formasi DISC memicu aktivasi pro-caspase-8 menjadi caspase-8 yang aktif, dan kemudian mengaktifkan efektor kaspase-3, -6, dan -7.^[3,4,5]

Jalur intrinsik

Mitokondria memegang peranan penting dalam hal ini. Berbagai stres genotoksik, antara lain dapat disebabkan oleh radiasi pengion, melalui pembentukan berbagai varietas *reactive oxygen species* (ROS) menyebabkan kerusakan komponen selular yang kritis, akan mengakibatkan kegagalan mitokondria. Disfungsi mitokondria menyebabkan perubahan permeabilitas membran dan hilangnya membran potensial. Perubahan permeabilitas ini pada akhirnya memicu pelepasan kaspase yang merupakan efektor pada proses apoptosis.^[5]

Proses apoptosis tidak lepas dari peran keluarga protein Bcl-2 yang terdiri dari protein proapoptosis dan antiapoptosis. Bcl-2 berperan mengatur apoptosis dengan mempengaruhi fungsi mitokondria. Pada keadaan sel mendapatkan stres, Bax/Bad yang merupakan anggota Bcl-2 proapoptosis, mengalami translokasi dari sitoplasma ke mitokondria dan mengalami oligomerisasi. Oligomer Bax/Bad berinsersi ke membran luar mitokondria, berinteraksi dengan *voltage-dependent anion channel* (VDAC)/kompleks *adenine nucleotide translocator* (ANT). Interaksi ini menginduksi permeabilisasi membran mitokondria (*mitochondrial membrane permeabilization*/MMP), yang kemudian memicu pelepasan molekul-molekul proapoptosis, seperti sitokrom-c, Smac (*second mitochondrial activator of caspase*)/DIABLO, Omi/HtrA2, AIF (*apoptosis inducing factor*), dan endonuklease G (EndoG), dari ruang intermembran ke sitoplasma.^[5,6,7,8]



Gambar 2. Mekanisme apoptosis (Jalur ekstrinsik dan intrinsik)

Sitokrom c mengikat Apaf-1 dan prokaspase-9 yang kemudian bersama-sama membentuk apoptosom dan mengaktifkan inisiator kaspase, yaitu kaspase-9 dengan bantuan ATP/dADP. Kaspase-9 selanjutnya mengaktifkan kaspase-3 dan menginisiasi kaskade dimana kaspase-3 tersebut memecah substrat, seperti ICAD (*inhibitor of caspase-activated Dnase*) dan

PARP (*poly(ADP-ribose) polymerase*), yang menghasilkan fragmentasi DNA nukleosomal. [5,6,7,8]

Smac/DIABLO dan Omi/HtrA2 bekerja menghambat IAP (*inhibitor apoptosis proteins*), seperti IAP-1, IP-2, dan survivin, sehingga membantu mengaktifkan proses kaskade kaspase yang sebelumnya dihambat.⁵⁻⁸ AIF bertranslokasi ke nukleus di mana ia bekerja menghasilkan fragmentasi DNA yang cukup besar, sementara EndoG menginduksi terjadinya fragmentasi kecil dari DNA. [5,6,7,8]

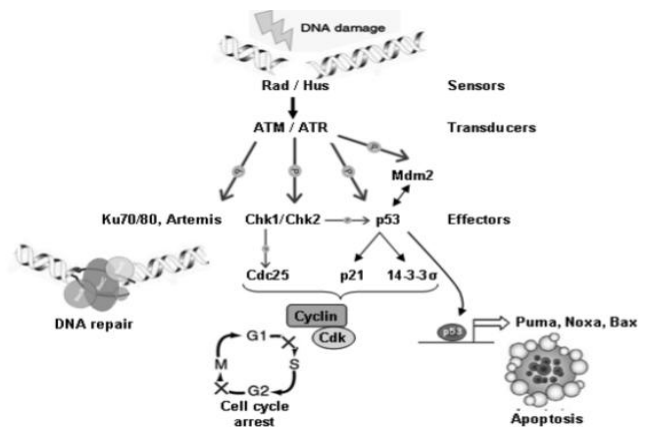
Kematian Sel akibat Kerusakan DNA

Kerusakan DNA dapat meliputi pembentukan DNA *adducts*, *single-strand breaks* (SSBs), *double-strand breaks* (DSBs), DNA *cross-link* dan insersi/delesi *mismatch*. DSBs merupakan salah satu bentuk kerusakan yang paling berat. Respon selular terhadap kerusakan DNA bersifat kompleks dan meliputi suatu jejaring jalur transduksi sinyal yang saling berkaitan. Proses tersebut dimulai oleh protein yang mendeteksi terdapatnya kerusakan DNA dan kemudian mengaktifkan berbagai proses sinyal kaskade fosforilasi. [3,5,6,7,8,9]

Mekanisme pasti bagaimana kerusakan DNA dapat diketahui hingga saat ini masih belum jelas. Namun suatu grup protein berasal dari jamur, Rad dan Hus, yang merupakan homolog ATRIP pada manusia, diketahui sebagai sensor kerusakan DNA. Protein-protein tersebut akan membentuk kompleks MRN (Mre11/Rad50/Nbs1) yang menempel pada lokasi DNA yang mengalami kerusakan. Setelah berikatan dengan DNA, kompleks MRN akan merekrut berbagai transduser sinyal, seperti DNA-dependent protein kinase (DNA-PK), *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K)-related protein kinase (PIKKs), *ataxia-teleangiectasia mutated* (ATM), dan ATM/rad-3 related kinase (ATR). [3,5,6,7,8,9]

Transduser kinase ini merespon terhadap berbagai stimulus. DNA-PK dan ATM terutama merespon pada DSBs dan gangguan struktur kromatin, sementara ATR terutama merespon pada SSBs. Ketika teraktifasi, ATM/ATR akan meneruskan sinyal dengan

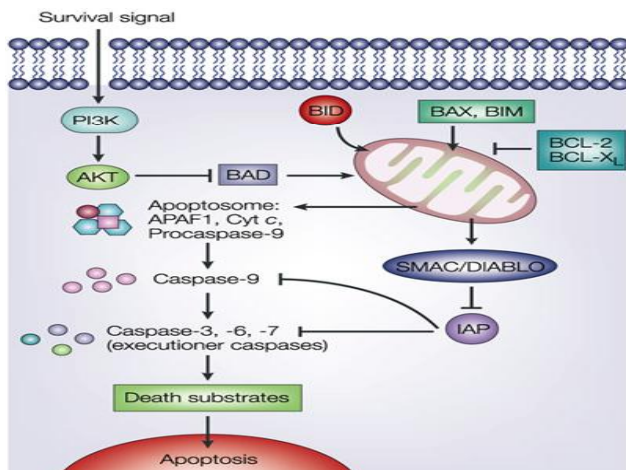
memfosforilasi berbagai protein yang berperan pada proses *repair*, dengan merekrut protein tersebut ke tempat kerusakan DNA. Melalui interaksi ATR dan kompleks MRN, ATM memperantarai perbaikan DNA melalui dua mekanisme utama, yaitu *non-homologous end joining* (NHEJ) dan *homologous recombination* (HR). Sementara proses perbaikan DNA dilakukan, ATM menghentikan siklus sel melalui proses fosforilasi dan aktivasi *cell cycle checkpoint protein*. Protein *check points* tersebut menghentikan siklus sel pada G1/S dan G2/M, mencegah siklus sel berlanjut pada fase sintesis atau mitosis, melalui fosforilasi *protein kinase checkpoint* efektor, yaitu Chk1 dan Chk2. [3,5,6,7,8,9]



Gambar 4. Respon selular secara umum terhadap kerusakan DNA

Setelah terjadinya DSBs, ATM juga secara langsung memfosforilasi tumor supresor p53. Fosforilasi ini menstabilisasi p53 dengan melepaskan hambatan dari regulator negatifnya, *mouse double minute 2* (Mdm2). ATM juga dapat memfosforilasi Mdm2 secara langsung, yang juga mengganggu pengikatannya dengan p53. Setelah teraktivasi, p53 secara transkripsional menginduksi p21^{waf1/cip1}, suatu *cyclin-dependent kinase* (cdk) inhibitor, yang kemudian menghambat kompleks Cdk2-cyclin E, Cdk2-cyclin A, dan Cdk4/6-cyclin D. Inhibisi pada kompleks ini mencegah transkripsi gen *E2F-dependent*, yang dibutuhkan untuk progresi siklus sel ke fase S. Selain itu, stabilisasi dari p53 juga mengatur 14-3-3 untuk mengaktifasi G2-M checkpoint, dengan secara langsung mengikat dan menghambat kompleks mitotic kinase Cdk1-cyclin B1. [3,5,6,7,8,9]

Ketika proses perbaikan DNA selesai, sel kembali memasuki siklus selnya. Apabila sistem selular tidak mampu memperbaiki kerusakan tersebut pada masa penghentian siklus sel, maka sel akan berada pada kondisi *irreversible cell cycle arrest*, yang disebut juga dengan istilah *cellular senescence*. [3,5,6,7,8,9] Setelah terjadi stress genotoksik, bergantung pada tingkat keparahan kerusakan DNA, sel-sel tertentu, seperti limfosit, dapat mengalami apoptosis



Gambar 3. Jalur ekstrinsik apoptosis

secara langsung tanpa melalui *cell cycle arrest* ataupun mekanisme perbaikan DNA. Sel-sel ini sensitif terhadap apoptosis, dikarenakan oleh induksi Bax yang sangat cepat sebagai respon terhadap rangsang, seperti radiasi. Sementara itu, sel lainnya, seperti yang berasal dari fibroblast, umumnya tidak langsung mengalami kematian sel, namun berhenti di G1 atau G2. Hanya pada kasus dimana terdapat gangguan atau defisiensi pada mekanisme repair, maka sel langsung mengalami apoptosis.^[5,7,8,9]

Peran Gen p53

Gen p53 mengalami akumulasi bila terjadi kerusakan DNA dan akan menghentikan siklus sel untuk memberikan waktu bagi perbaikan DNA. Namun demikian, bila proses perbaikan DNA gagal, maka p53 akan memicu apoptosis. p53 meregulasi transkripsi dari berbagai gen target, seperti *bax*, *nova*, *puma*, dan *fas*, namun juga meregulasi apoptosis melalui jalur *bax/bad* dengan mengikat keluarga protein Bcl-2 yang bersifat antiapoptosis, seperti Bcl-2 dan bcl-xL, di dalam mitokondria. p53 bertranslokasi dari nukleus ke sitoplasma, mengaktifasi Bcl-2 dan Bcl-xL di dalam mitokondria, yang kemudian melepaskan protein BH3, seperti Bid dan Bim, dan pada akhirnya mengaktifasi jalur Bax/Bak. Lebih jauh lagi, p53 mengikat Bak dan memfasilitasi pelepasan sitokrom c dari membran mitokondria.^[7]

Walaupun p53 memiliki peran yang sangat menentukan pada kerusakan DNA yang menginduksi apoptosis, sel-sel yang tidak memiliki p53 atau memiliki p53 mutan dapat tetap mengalami kematian akibat terdapatnya lesi pada DNA. MC, atau kematian sel yang tertunda, dapat muncul sebagai respon terhadap kerusakan DNA, pada sel-sel dengan kerusakan fungsi cek poin. MC sebagai konsekuensi dari kegagalan sel berada di fase G2 *arrest*, didapatkan pada sel-sel dengan defisiensi atau inhibisi G2 *check point protein*, baik untuk p53 maupun p21, Chk2, dan 14-3-3. Dengan p53 atau jalur terkait terinaktivasi, terjadi kegagalan pada mekanisme G2 *check point*, yang menyebabkan sel masuk ke fase mitosis premature dengan keberadaan DNA yang belum mendapat perbaikan. Mitosis abnormal atau prematur mitosis ini pada akhirnya akan mengarah pada instabilitas genomik dan kemudian kematian sel, baik melalui jalur apoptosis atau nekrosis, bergantung pada profil molekular sel.^[7]

DNA merupakan target terpenting pada efek radiasi pada sel. Namun demikian, radiasi juga mengenai membran sel, yang pada akhirnya dapat membawa sel pada kematian.^[7]

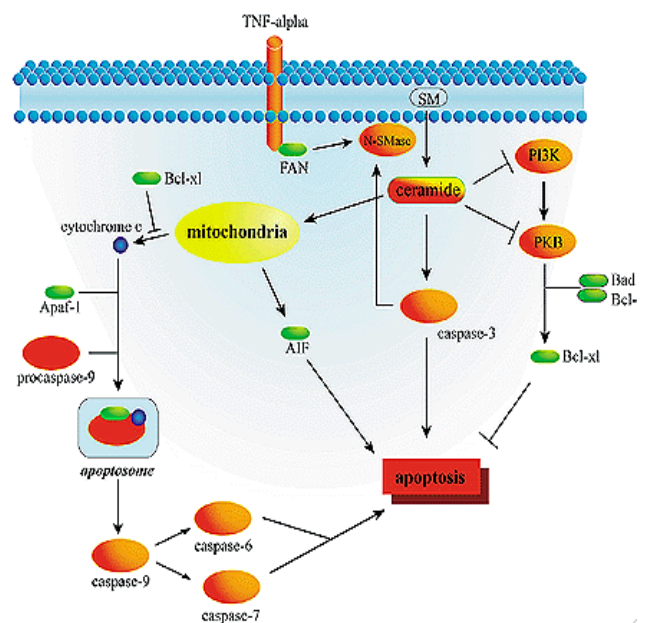
Induksi Apoptosis oleh Kerusakan Membran Sel

Penelitian menunjukkan bahwa membran sel juga mengalami kerusakan saat terkena radiasi dan kerusakan tersebut menginisiasi serangkaian

pensinyalan yang membawa sel pada respon apoptosis.^[7,8]

Radiasi yang mengenai membran sel akan menginduksi terjadinya hidrolisis membran sfingomielin oleh sfingomielinase asam atau netral, yang menghasilkan pembentukan *ceramide*, suatu lipid *second messenger*. Pembentukan *ceramide* ini memicu terjadinya apoptosis sebagai respon terhadap berbagai rangsangan tambahan terhadap radiasi, termasuk *tumor necrosis factor* (TNF) α , ligan Fas, dan paparan terhadap glukokortikoid.

Ceramide telah diketahui dapat mengaktifasi jalur c-Jun amino-terminal kinase (JNK), yang dapat menginduksi apoptosis. Produksi *ceramide* dapat dihambat oleh Bcl-2, suatu protein membran integral yang telah dikenal memiliki efek anti apoptosis. *Ceramide* sendiri diketahui berpengaruh pada *down-regulation* dari Bcl-2, yang dapat juga dilakukan oleh p53. Adanya Bcl-2 berlebih berhubungan dengan resistensi induksi apoptosis oleh radiasi pengion. Selain itu, jalur *ceramide* ini juga diketahui dipengaruhi secara negatif oleh protein kinase C (PKC), suatu protein yang diaktifkan oleh faktor pertumbuhan, Ca^{2+} , dan diasilgliserol. PKC menurunkan tingkat hidrolisis membran sfingomielin dalam pembentukan *ceramide*.



Gambar 5. Jalur apoptosis yang diinduksi melalui kerusakan membran sel

Implikasi Terapi

Sebagian besar masih dalam tahap penelitian. Beberapa contoh pengembangan menggunakan mekanisme apoptosis dalam implikasi terapi :

1. Penggunaan *erucylphosphocholine* (ErPC) dan *erucylphosphomocholine* (ErPC3) sebagai *modulator membrane targeted apoptosis* untuk meningkatkan respon radiasi pada

glioblastoma. Alkilfosfokolin merupakan senyawa sintesis antineoplastik turunan dari fosfolipid yang dapat menginduksi apoptosis pada sel tumor manusia dengan target membran sel. Memiliki kemampuan untuk menembus sawar darah otak dan terbukti dapat meningkatkan sensitivitas sel terhadap radiasi secara *in vitro*, ErPC dan ErPC3 merupakan salah satu modulator apoptosis yang menjanjikan untuk pengobatan glioblastoma.^[10]

2. Penggunaan protein kinase *C activator 12-O-tetradecanoulphorbol 12-acetate* (TPA) yang memungkinkan sel kanker prostat pada manusia yang bersifat radioresisten (LNCaP) dapat mengalami apoptosis yang diinduksi oleh radiasi, via aktivasi enzim *ceramide synthase* (CS) dan sintesis *de novo* sphingolipid *ceramide*.^[11]
3. Penggunaan Rituximab untuk meningkatkan apoptosis pada Non-Hodgkin's Lymphoma via mekanisme *caspase-dependent* dan *caspase-independent*.^[12]
4. Pada karsinoma prostat refrakter hormon (*hormone-refractory prostate cancer*) terjadi suatu overekspresi dari *inhibitor of apoptosis proteins* (IAPs), yang menyebabkan sel-sel kanker tersebut resisten terhadap radiasi.

Pencarian inhibitor IAP diharapkan dapat meningkatkan radiosensitisasi dari sel kanker tersebut. Beberapa agen, seperti SH-130, ditemukan memiliki potensi untuk meningkatkan aktivasi kaspase dan apoptosis pada sel kanker prostat DU-145.

Kesimpulan

Beberapa mekanisme molekular dapat memperlambat proses inaktivasi sel-sel tumor klonogenik setelah terjadinya paparan radiasi, antara lain melalui "*cell cycle arrest*" atau *senescence*, melalui apoptosis atau kematian sel terprogram lainnya, melalui diferensiasi, atau mengalami kematian setelah kejadian *mitotic catastrophe*. Apoptosis sebagai salah satu mekanisme kematian sel memegang peranan penting dalam mempengaruhi respon tumor terhadap terapi dan banyak memiliki implikasi terapi di masa depan. Walaupun demikian, mekanisme apoptosis ini bukan merupakan mekanisme kematian yang utama pada paparan radiasi, melainkan *mitotic catastrophe* (MC). Adapun kematian sel akibat radiasi tidak hanya dapat ditempuh melalui kerusakan DNA, namun dapat juga terjadi apoptosis melalui jalur membran sel, dengan pembentukan *ceramide*.

Daftar Pustaka

1. Belka C. The fate of irradiated tumor cells. *Oncogene* 2006;25: 969-71.
2. Marekova M, Vavrova J, Vokurkova D, et al. Modulation of ionizing radiation-induced apoptosis and cell-cycle arrest by all-trans retinoid acid in promyelocytic leukemia cells. *Physiol Res* 2003;52: 599-606.
3. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007; 35(4): 495-516.
4. Lee JH, Kim SY, Kil IS, Park JW. Regulation of ionizing radiation-induced apoptosis by mitochondrial NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase. *J Biol Chem* 2007; 82 (18): 13385-13394.
5. Borges LH, Linden R, Wang JYJ. DNA damage induced cell death: lessons from central nervous system. *Cell Res* 2008;18(1): 17-26.
6. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Cellular adaptations, cell injury, and cell death. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N. *Pathologic basis of disease*. 7th ed. Philadelphia 2004; 3-46.
7. Cohen-Jonathan E, Bernhard EJ, McKenna WG. How does radiation kill cells? *Curr Opin Chem Biol* 1999; 3: 77-83
8. Haefen C, Wieder T, Gilissen B, et al. Ceramide induces mitochondrial activation and apoptosis via a bax-dependent pathway in human carcinoma cells. *Oncogene* 2002; 21: 4009-4019.
9. Kim R, Emi M, Tanabe K. The role of apoptosis in cancer cell survival and therapeutic outcome. *Cancer Biol Ther* 2006;5(11): 1429-1442.
10. Rubel A, Handrick R, Lindner LH, et al. The membrane targeted apoptosis modulators erucylphosphocholine and erucylphosphomocholine increase the radiation response of human glioblastoma cell lines *in vitro*. *Radiat Oncol* 2006;1: 6.
11. Truman JP, Gueven N, Lavin M, et al. Down regulation of ATM protein sensitizes human prostate cancer cells to radiation-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2005; 280(24): 23262-23272.
12. Skvortsova I, Skvortsov S, Popper BA, et al. Rituximab enhances radiation-triggered apoptosis in non-hodgkin's lymphoma cells via dependent and independent-caspase mechanisms. *J Radiat Res* 2006; 47: p.183-196.
13. Dai Y, Liu M, Tang W, et al. Molecularly targeted radiosensitization of human prostate cancer by modulating inhibitor of apoptosis. *Clin Cancer Res* 2008;14(23):7701-7710.