

Radioterapi & Onkologi Indonesia

PENELITIAN ILMIAH

Akurasi Geometri Pasien yang Menjalani Radioterapi Stereotaktik di Departemen Radioterapi RSCM

Alfred Julius Petrarizky, Soehartati A.Gondhowiardjo

TINJAUAN PUSTAKA

Peran Substansi Kimia dalam Memodifikasi Respon Radiasi

Adji Kusumadjati, H.M Djakaria

Tatalaksana Kanker Prostat

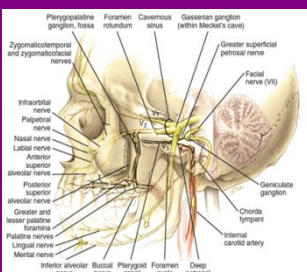
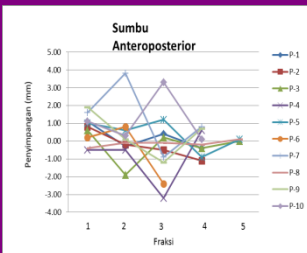
Annisa Febi Indarti, Sri Mutya Sekarutami

Perineural Spread pada Kanker Kepala-Leher

Wahyudi Nurhidayat, H.M Djakaria

Tatalaksana Radioterapi Kanker Endometrium dengan Fokus pada Stadium Dini

Kartika Erida Brohet, Irwan Ramli



Journal of
The Indonesian Radiation Oncology Society

Radioter Onkol
Indones

Vol .6

Issue 1

Page
1-49

Jakarta,
January
2015

ISSN
2086-9223

RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo Departemen Radioterapi

High-Tech Radiotherapy

**PERTAMA dan SATU-
SATUNYA di INDONESIA!**

Stereotactic Radiosurgery (SRS)



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

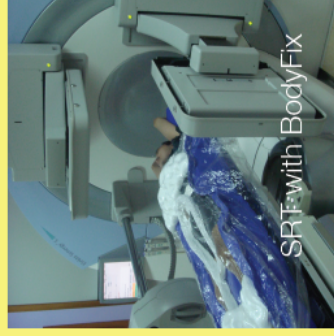
- ✓ Stereotactic Radiosurgery (SRS)
- ✓ Stereotactic Radiotherapy (SRT)
- ✓ Intensity-modulated Radiotherapy (IMRT)
- ✓ Image-guided Radiotherapy (IGRT)

Stereotactic Radiosurgery (SRS)

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



Stereotactic Radiotherapy (SRT)



SRT with BodyFix



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



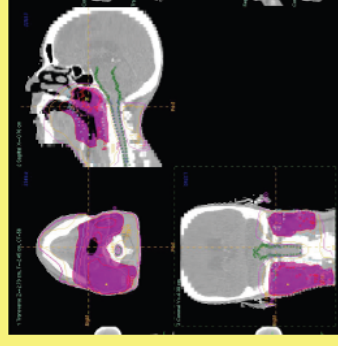
SRT with HeadFix



Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT)

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

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



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



**Departemen Radioterapi
RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo**

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



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

Tujuan dan Ruang Lingkup

Majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia, *Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society* (ISSN 2086-9223) diterbitkan 3 kali dalam setahun. Tujuan diterbitkannya adalah untuk menyebarkan informasi dan meningkatkan perkembangan ilmu onkologi radiasi di Indonesia. Ruang lingkupnya meliputi semua aspek yang berhubungan dengan onkologi radiasi, yaitu onkologi molekuler, radiobiologi, kombinasi modalitas terapi (bedah-radioterapi-kemoterapi), onkologi pencitraan, fisika medis radioterapi dan ilmu radiografi-radioterapi (*radiation therapy technology/RTT*).

Pemimpin Umum
Soehartati A. Gondhowiardjo

Ketua Penyunting
Sri Mutya Sekarutami

Angela Giselvania
Lidya Meidania

Dewan Penyunting
Gregorius Ben Prayogo

Kartika Brohet

Soehartati A. Gondhowiardjo

Mitra Bestari (*peer-reviewer*)
M. Djakaria
Setiawan Soetopo

Nana Supriana
Mitsju Herlina

Rhandyka Rafli

Desain Layout
Ericko Ekaputra

Panduan Penulisan Artikel:

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

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

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

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

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

Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

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

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

Contoh penulisan rujukan:

1. Artikel Jurnal

Jurnal dengan volume tanpa nomor/issue, pengarang 6 orang atau kurang:

Swaaak-Kragten AT, de Wilt JHW, Schmitz PIM, Bontenbal M, Levendag PC. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma-treatment outcome in 75 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:100-4

Jurnal dengan volume dan nomor:

Kadin ME. Latest lymphoma classification in skin deep. *Blood* 2005;105(10):3759

Jurnal suplemen dengan pengarang lebih dari 6 orang:

Aulitzky WE, Despres D, Rudolf G, Aman C, Peschel C, Huber C, et al. Recombinant interferon beta in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 2005; 30 Suppl 3:S14-7

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

2. Buku

Penulis pribadi atau penulis sampai 6 orang:

Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic radiation oncology. Heidelberg (Germany):Springer-Verlag;2010

Penulis dalam buku yang telah diedit:

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

Bab (chapter) dalam buku:

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

Buku terjemahan:

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

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

Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

3. Internet (Web)
National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment [internet].2009 [cited 2009 Jul 13]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdg/treatment/cervical/healthprofessional>
4. Tipe artikel jurnal yang perlu disebutkan (seperti abstrak, surat atau editorial):
Fowler JS. Novel radiotherapy schedules aid recovery of normal tissue after treatment [editorial]. J Gastrointestin Liver Dis 2010;19(1):7-8
5. Organisasi
Sastroasmoro S, editor. Panduan pelayanan medis Departemen Radioterapi RSCM. Jakarta:RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo;2007
6. Laporan Organisasi/Instansi/ Pemerintah
Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplemen to ICRU 50). ICRU report. Bethesda, Maryland (US): International Comission of Radiation Units and Measurements;1999. Report No.:62
7. Disertasi atau tesis
Soetopo S. Faktor angiogenesis VEGF-A dan MVD sebagai predictor perbandingan daya guna radioterapi metode fraksinasi akselerasi dan konvensional pada pengobatan karsinoma nasofaring [disertasi]. Bandung: Universitas Padjajaran;2008
8. Pertemuan Ilmiah
Makalah yang dipublikasikan:
Fowler JF. Dose rate effects in normal tissue. In: Mould RF, editor. Brachytherapy 2. Proceedings of Brachytherapy Working Conference 5th International Selectron Users Meeting; 1998;The Hague, The Netherlands. Leersum, The Netherlands: Nucletron International B.V.;1989.p.26-40

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

Penerbit :

Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)

Alamat Penerbit:

Sekretariat PORI, Departemen Radioterapi Lt.3 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat, 10430 Tlp. (+6221) 3903306
Email: pori2000@cbn.net.id
No Rekening Bank Mandiri Cab Jakarta RSCM No. 122-0005699254 an. PORI

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

Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

DAFTAR ISI

HASIL PENELITIAN

Akurasi Geometri Pasien yang Menjalani Radioterapi Stereotaktik di Departemen Radioterapi RSCM <i>Alfred Julius Petrarizky, Soehartati A. Gondhowiardjo</i>	1-10
--	------

TINJAUAN PUSTAKA

Peran Substansi Kimia dalam Memodifikasi Respon Radiasi <i>Adji Kusumadjati, H.M. Djakaria</i>	11-18
Tatalaksana Kanker Prostat <i>Annisa Febi Indarti, Sri Mutya Sekarutami</i>	19-28
<i>Perineural Spread</i> pada Kanker Kepala Leher <i>Wahyudi Nurhidayat, H.M Djakaria</i>	29-36
Tatalaksana Radioterapi Kanker Endometrium dengan Fokus pada Stadium Dini <i>Kartika Brohet, Irwan Ramli</i>	37-49



The latest High End Elekta Linear Accelerator provides a groundbreaking combination of high dose rate delivery (FFF Beam Technology) and fine-resolution 160 leaves MLC at unmatched speed to take advanced therapies such as VMAT, SRS and SRT to new levels.



Contact Us :

Tel : 021-79180345 | Fax : 021-79180344 | Email : enquiries@indosopha.com



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

AKURASI GEOMETRI PASIEN YANG MENJALANI RADIOTERAPI STEREOTAKTIK DI DEPARTEMEN RADIOTERAPI RSCM

Alfred Julius Petrarizky, Soehartati A. Gondhowiardjo

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

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima November 2014
- Disetujui Desember 2014

Alamat Korespondensi:

dr. Alfred Julius Petrarizky

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

E mail: petrarizky@gmail.com

Radioterapi stereotaktik adalah suatu bentuk terapi radiasi yang membutuhkan akurasi tinggi. Selain imobilisasi yang baik, dibutuhkan verifikasi untuk memastikan akurasi dan untuk mengetahui kesalahan sistematis dan acak dalam pemberian radiasi. *Margin Planning Target Volume (PTV)* dibuat untuk memastikan target radiasi mendapatkan cakupan dosis radiasi yang diinginkan. Penelitian ini merupakan studi retrospektif yang menggunakan data verifikasi dengan *X-ray Volumetric Imaging (XVI)* dari 10 pasien yang menjalani radioterapi stereotaktik di Departemen Radioterapi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) dengan fiksasi *bite-block* antara bulan Januari 2013 sampai dengan Oktober 2013. Hasil penelitian memberikan rekomendasi *margin PTV* yang dapat digunakan di Departemen Radioterapi RSCM. Terdapat *margin PTV* yang cukup besar untuk sumbu kraniokaudal. Diperlukan upaya tambahan untuk meningkatkan akurasi radiasi sehingga *margin* yang diberikan tidak terlalu besar.

Kata kunci : radioterapi stereotaktik, *X-ray Volumetric Imaging*, fiksasi *bite-block*, *margin PTV*.

Stereotactic radiotherapy is a technique to administer precise and highly conformal irradiation to a target volume. Beside immobilisation, verification is needed to ensure the accuracy and to calculate the systematic and random error. Planning Target Volume (PTV) margin is delineated to ensure adequate target volume coverage. This is a retrospective study using X-ray Volumetric Imaging (XVI) data of 10 patients who have had stereotactic radiotherapy with bite-block fixation between January 2013 and October 2013 in the Department of Radiotherapy in Cipto Mangunkusumo Hospital. The result gave PTV margin recommendation that can be used in Department of Radiotherapy in Cipto Mangunkusumo Hospital. There was a quite large PTV margin in craniocaudal direction. Some efforts and evaluations are needed to improve the accuracy of stereotactic radiotherapy to reduce the PTV margin.

Keywords: *stereotactic radiotherapy, X-ray Volumetric Imaging, bite-block fixation, PTV margin.*

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Radioterapi digunakan pada sekitar separuh dari seluruh keganasan. Radioterapi menggunakan radiasi pengion yang diarahkan ke tumor dan mengakibatkan kerusakan pada sel tumor tersebut. Akan tetapi pemberian radiasi juga dapat mengakibatkan kerusakan pada jaringan normal, maka harus diarahkan seakurat mungkin ke jaringan tumor.¹

Radioterapi stereotaktik adalah suatu teknik modern pemberian radiasi dosis tinggi mengikuti bentuk tumor untuk mendapatkan respon radiobiologis yang diinginkan dan meminimalisir efek radiasi pada

jaringan normal sekitarnya. Hal ini dapat tercapai jika keakuratan geometri dalam pemberian radiasi dapat dipastikan. Selain itu, kecilnya *margin* pada teknik radiasi stereotaktik membuat keakuratan dalam pemberian radiasi menjadi sangat penting. Dibutuhkan penentuan *margin* yang tepat untuk mengantisipasi ketidakakuratan geometri dalam pemberian radiasi.²

Ketidakakuratan geometri dalam pemberian radiasi diakibatkan oleh pergerakan tumor terhadap berkas radiasi yang dibagi ke dalam dua tipe; pergerakan pasien secara keseluruhan (variasi *set-up* eksternal) dan pergerakan tumor di dalam pasien (variasi internal). Variasi *set-up* berasal dari posisi pasien sehari-hari di

meja radiasi. Variasi internal berasal dari pergerakan tumor terhadap penandaan rujukan eksternal dan struktur tulang di dalam pasien.¹

Walaupun berbagai usaha dilakukan untuk meminimalisir variasi pergerakan organ maupun *set-up* pasien, tetap akan terjadi pergeseran. Oleh karena itu, dibutuhkan *margin* di sekitar tumor dalam pembuatan rencana radiasi. Untuk memastikan tumor mendapatkan dosis radiasi dengan tepat, *International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)* menyarankan penentuan *Planning Target Volume (PTV)* dalam pembuatan rencana radiasi. Pertama-tama akan digambar atau didelineasi *Gross Tumor Volume (GTV)*, yaitu volume tumor yang terlihat atau teraba. Volume ini kemudian diperluas menjadi *Clinical Target Volume (CTV)* yang meliputi GTV dan area penyebaran mikroskopis. Kemudian dibuat *margin* untuk mengkompensasi ketidakpastian geometri seperti pergerakan pasien dan organ, yang disebut sebagai PTV.³

Pada penelitian ini akan dihitung *systematic error* (kesalahan sistematis) dan *random error* (kesalahan acak) pada pasien tumor otak yang menjalani radiasi stereotaktik yang didapat dengan mengukur penyimpangan yang terjadi antara posisi awal pasien saat perencanaan radiasi dengan posisi pasien saat penyinaran dengan menggunakan *X-ray Volume Imaging (XVI)*. Data tersebut akan dimasukkan ke rumus perhitungan untuk menentukan *margin* PTV.

Radioterapi stereotaktik

Perkembangan radiasi stereotaktik berawal dari penggunaan sinar-X untuk menghancurkan suatu lokus yang mengalami disfungsi di otak yang dilakukan oleh Lars Leksell pada akhir tahun 1940an.^{4,5} Berbeda dengan *stereotactic radiosurgery*, yang memberikan radiasi dalam fraksi tunggal dengan dosis sangat tinggi, pada radioterapi stereotaktik radiasi diberikan dalam lebih dari satu fraksi.² Perkembangan pencitraan medis, teknologi komputer serta piranti lunak membuat kedua teknik ini semakin sering dan banyak digunakan untuk memberikan radiasi baik untuk tumor yang terletak di intrakranial seperti pada kasus *arteriovenous malformation*, tumor otak jinak dan ganas, metastasis otak, maupun ekstrakranial.^{2,4}

Salah satu tumor jinak yang sering diterapi dengan

radioterapi stereotaktik adalah schwannoma vestibular atau biasa juga disebut neuroma akustik, yang berasal dari sel Schwann. Operasi merupakan pendekatan awal dalam tatalaksana schwannoma vestibular yang cukup besar hingga dapat mengakibatkan kompresi batang otak dan hidrosefalus. Untuk schwannoma vestibular berukuran kecil – sedang, *radiosurgery* atau radioterapi stereotaktik dikatakan memiliki kontrol tumor yang sebanding dengan reseksi tumor. Beberapa metode fraksinasi (18 Gy/3 fraksi, 20 Gy/4 fraksi, 25 Gy/5 fraksi, 50 Gy/25 fraksi, 54 Gy/30 fraksi) telah digunakan dalam pemberian radioterapi stereotaktik untuk schwannoma vestibular dan didapatkan hasil yang cukup sama.² Litre dkk.,⁶ memberikan dosis perifer sebesar 50 Gy dan dosis sentral 55 Gy yang diberikan dalam dosis per fraksi 1,8 Gy, menghasilkan kontrol tumor 97,5% dalam *follow-up* 5 tahun, dengan toksisitas gangguan nervus trigeminal 3,2%, neuropati wajah 2,5% dan tinitus 2%. Didapatkan kesimpulan bahwa radioterapi stereotaktik memberikan hasil yang efektif dalam penatalaksanaan schwannoma vestibular dan dapat menjadi alternatif dari operasi.

Radioterapi stereotaktik juga memberikan hasil yang cukup memuaskan dalam tatalaksana meningioma. Suatu penelitian retrospektif oleh Eldebawy dkk.,⁷ mendapatkan 32 pasien meningioma menjalani terapi *stereotactic radiosurgery* dan radioterapi stereotaktik, 14 menjalaninya sebagai terapi definitif sedangkan 18 sebagai terapi ajuvan pasca operasi. Hasilnya didapatkan angka kesintasan hidup 5 tahun 90% dan kesintasan bebas penyakit 5 tahun sebesar 94%.

Beberapa penelitian melaporkan penggunaan radioterapi stereotaktik untuk tatalaksana adenoma hipofisis. Adenoma hipofisis merupakan tumor jinak yang membutuhkan terapi medikamentosa dan eksisi dengan operasi atau *stereotactic radiosurgery*. McClelland dkk.,⁸ mencoba menggunakan radioterapi stereotaktik untuk residu adenoma hipofisis pasca reseksi. Radiasi yang diberikan sebesar 50,4 Gy dalam 30 fraksi, dalam *follow-up* rata-rata 27,8 bulan memberikan hasil kontrol tumor 100% dari 14 pasien. Sebanyak 3 pasien mengalami hipopituitarisme dan tidak ada pasien yang mengalami gangguan penglihatan ataupun komplikasi akut setelah radioterapi stereotaktik.

Al-Omair dkk.,⁹ juga melaporkan penggunaan radioterapi stereotaktik yang cukup efektif untuk kasus metastasis otak pada pasien yang telah ataupun tanpa

menjalani radiasi *whole brain* sebelumnya. Median dosis yang diberikan adalah sebesar 30 Gy dalam 5 fraksi. Untuk kelompok tanpa radiasi *whole brain*, didapatkan median *follow-up* 9,7 bulan dengan median kesintasan hidup 23,6 bulan dan angka bebas progresivitas penyakit 1 tahun 79%. Sedangkan untuk kelompok dengan radiasi *whole brain* sebelumnya, didapatkan median *follow-up* 15,3 bulan dengan median kesintasan hidup 39,7 bulan dan angka kesintasan bebas progresivitas penyakit 1 tahun sebesar 100%. Nekrosis radiasi Derajat 3 dilaporkan terjadi pada 3 pasien dengan riwayat radiasi *whole brain* sebelumnya.

Radioterapi stereotaktik menggunakan berkas radiasi kecil multipel yang secara akurat mengikuti bentuk tumor pada pasien. Hal ini bisa didapat menggunakan sistem koordinat tiga dimensi yang digunakan untuk melokalisasi situs radiasi yang diinginkan pada pasien.¹⁰ Pertama-tama dilakukan simulasi berbasis *Computed Tomography (CT)* untuk memperoleh pencitraan dari pasien. Pada saat pencitraan, pasien difiksasi dan diberikan *localizer* atau *target positioner box* untuk membantu menentukan koordinat stereotaktik. Hasil pencitraan akan dikirim melalui komputer ke *Treatment Planning System (TPS)*. Selanjutnya, ditentukan daerah yang akan diradiasi dengan menggunakan konsep dari *International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)*. Dari hasil pencitraan dapat diidentifikasi *Gross Tumor Volume (GTV)* yang meliputi tumor primer, metastasis limfadenopati ataupun metastasis lainnya yang dapat terlihat. Dosis yang adekuat harus diberikan pada seluruh GTV untuk mendapatkan kontrol tumor yang baik. Volume ini kemudian akan diperluas menjadi *Clinical Target Volume (CTV)*. Delineasi CTV ini membutuhkan pertimbangan beberapa faktor seperti faktor invasi dari tumor lokal dan juga potensi penyebarannya ke kelenjar getah bening regional. Kemudian dibuat *margin* untuk melingkupi ketidakpastian geometri seperti pergerakan pasien dan organ, yang disebut sebagai PTV.

Planning Target Volume ini akan digunakan untuk perencanaan dan spesifikasi dosis.³ Distribusi dosis lalu direncanakan dengan komputer pada *Treatment Planning System (TPS)*, sesuai dengan spesifikasi yang diberikan dokter. Perencanaan radiasi akan dibuat untuk memaksimalkan dosis di daerah volume target, dan meminimalisir dosis di jaringan normal sekitarnya dengan mengatur arah, ukuran, bentuk dan pembebanan dari berkas radiasi yang akan diberikan. Hasil

perencanaan radiasi tersebut akan dievaluasi oleh dokter spesialis onkologi radiasi, dokter spesialis bedah saraf, dan ahli fisika medis. Target yang ingin dicapai adalah > 95% volume target mendapatkan dosis yang dipreskripsikan. Setelah target tercapai, pasien diradiasi sesuai hasil perencanaan radiasi yang didapat dan dimonitor oleh tim stereotaktik.⁴

Sebelum penyinaran dimulai dilakukan verifikasi terlebih dahulu untuk memastikan posisi pasien saat penyinaran sama dengan posisi pasien saat perencanaan radiasi. Pasien dipasang alat fiksasi yang sama saat simulasi dan *localizer* untuk menyesuaikan koordinat hasil *planning*. Verifikasi dilakukan dengan menggunakan *Cone-Beam Computed Tomography (CBCT)* yang akan dijelaskan kemudian.

Imobilisasi

Untuk memastikan keakuratan pemberian radiasi, dibutuhkan imobilisasi yang adekuat agar tidak terjadi pergeseran target radiasi. *Stereotactic radiosurgery* membutuhkan ketepatan posisi $\leq 1\text{mm}$, sedangkan untuk radioterapi stereotaktik biasanya memiliki tingkat akurasi 2 mm.⁴ Imobilisasi dilakukan dengan pemasangan alat fiksasi pada saat akan menjalani pencitraan untuk perencanaan radiasi dan saat akan menjalani penyinaran. Untuk *stereotactic radiosurgery*, alat fiksasi yang digunakan biasanya adalah jenis fiksasi invasif dengan *stereotactic head frame* yang dipasang dengan baut langsung ke kepala dengan anestesi lokal. Untuk radioterapi stereotaktik, karena radiasi diberikan dalam beberapa fraksinasi, maka untuk kenyamanan pasien biasanya digunakan fiksasi yang tidak invasif seperti *bite-block* ataupun masker termoplastik.^{10,11} Fiksasi yang digunakan harus dapat membatasi pergerakan pasien dan dapat digunakan atau dilakukan berulang-ulang selama terapi. Fiksasi juga harus memperhatikan kenyamanan pasien.¹⁰

Verifikasi

Verifikasi penyinaran merupakan salah satu bagian penting dalam terapi radiasi. Sudah disebutkan sebelumnya bahwa sebelum penyinaran, perlu dilakukan verifikasi terlebih dahulu. Tujuannya adalah untuk memastikan bahwa posisi pasien sebelum radiasi sama dengan posisi pasien saat perencanaan radiasi sehingga radiasi dapat diberikan

secara akurat. Salah satu pendekatan konvensional untuk verifikasi adalah dengan menggunakan pencitraan dua dimensi yaitu dengan film portal (gammagrafi) dan *Electronic Portal Imaging Devices* (EPID) dengan menggunakan energi megavolt. Akan tetapi, banyak studi mendapatkan bahwa pergerakan organ dalam tubuh pasien cukup memberi pengaruh dalam keakuratan radiasi sehingga visualisasi target radiasi secara langsung dalam 3 dimensi akan memberikan hasil yang lebih akurat dalam verifikasi.¹² Pencitraan dengan CBCT dapat memberikan informasi 3 dimensi baik untuk posisi target maupun jaringan normal pada saat penyinaran yang dapat digunakan untuk koreksi *setup* dan meningkatkan akurasi dalam penyinaran.

Teknik ini menggunakan dasar *X-ray Volumetric Imaging* (XVI). Gambar hasil pencitraan didapat dalam sekali rotasi gantry yang kemudian akan direkonstruksi kedalam citra 3 dimensi. Citra tersebut kemudian akan dibandingkan dengan citra *CT simulator* sehingga kesalahan atau pergeseran posisi tumor dapat ditentukan dalam 3 dimensi.¹³ Verifikasi dengan menggunakan XVI memiliki akurasi yang lebih baik dalam mengevaluasi posisi pasien dibandingkan metode manual (2D), dengan tingkat kesalahan kurang dari 0,5 mm.¹¹

Ketidakpastian geometri pada setiap penyinaran dipengaruhi oleh banyak faktor. Ketidakpastian geometri pada saat penyinaran ini akan diatasi dengan penambahan *margin* PTV terhadap CTV, yang akhirnya akan mengakibatkan peningkatan volume jaringan yang diradiasi, sehingga akan terjadi peningkatan kemungkinan toksisitas radiasi. Oleh karena itu, penting untuk mengetahui kemungkinan variasi geometri 3 dimensi pada pasien selama penyinaran untuk bisa memberikan radiasi dengan akurat.

Ketidakpastian geometri terjadi terutama karena pergerakan organ dan kesalahan *setup*. Kesalahan-kesalahan tersebut dikategorikan juga sebagai kesalahan acak dan sistematis. Kesalahan sistematis terjadi karena adanya ketidaksesuaian antara proses perencanaan radiasi dengan saat terapi.¹² Kesalahan ini dapat terjadi saat memposisikan pasien, saat simulasi ataupun saat penyinaran. Perubahan bentuk dan ukuran pasien, misalnya karena perubahan berat badan, juga akan mengakibatkan kesalahan sistematis. Penyebab kesalahan sistematis lainnya yang dapat terjadi adalah karena adanya perubahan posisi dan bentuk target radiasi, misalnya karena regresi atau pertumbuhan

tumor, kandung kemih terisi dan karena distensi rektum. Perbedaan keselarasan laser antara *CT simulator* dan pesawat radiasi, atau kesalahan lainnya pada saat transfer data pencitraan dari TPS ke pesawat radioterapi juga akan mengakibatkan kesalahan sistematis.¹⁴

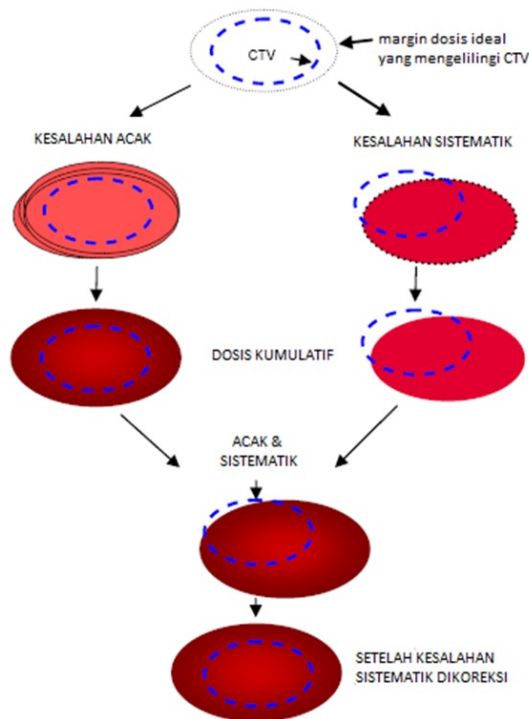
Kesalahan-kesalahan tersebut akan mengakibatkan terjadinya pergeseran CTV dari posisi yang seharusnya pada seluruh fraksi penyinaran yang dijalani pasien tersebut. Kesalahan sistematis ini terjadi secara konsisten untuk setiap fraksi.¹² Kesalahan sistematis dapat dinilai pada pasien individual, atau pada populasi pasien yang menjalani terapi radiasi.¹⁴ Kesalahan sistematis individual diukur dari rerata kesalahan atau pergeseran selama rangkaian terapi radiasi pada pasien tersebut. Kesalahan sistematis populasi diukur dari simpang baku dari rerata kesalahan tiap pasien, sering diberi tanda $\sum$ error.

Kesalahan acak dapat terjadi antar fraksi (interfraksi) ataupun pada saat fraksi penyinaran (intrafraksi). Kejadian kesalahan acak tidak dapat diperkirakan. Beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya kesalahan acak adalah imobilisasi yang buruk, *setup* yang buruk, perubahan *marker* pada kulit dan pergerakan organ di dalam pasien. Kesalahan lain dapat juga terjadi dalam rangkaian proses terapi radiasi seperti penurunan berat badan yang akan mengubah *setup* pasien.¹² Kesalahan-kesalahan tersebut dapat terjadi diantara pemberian fraksinasi radiasi yang satu dengan yang lainnya. Kesalahan yang terjadi intrafraksi terjadi karena adanya perubahan posisi dan anatomi dalam tubuh pasien saat pemberian radiasi berlangsung, misalnya karena pernapasan.¹⁴

Sama seperti kesalahan sistematis, kesalahan acak juga dapat dinilai pada pasien individual dan pada populasi pasien yang menjalani terapi radiasi. Kesalahan acak individual: diukur dari simpang baku dari kesalahan atau pergeseran yang terjadi dalam rangkaian proses terapi. Kesalahan acak populasi: diukur dari rerata kesalahan acak individual yang didapat, sering diberi tanda σ error.

Protokol verifikasi dibutuhkan untuk memastikan radiasi diberikan tepat pada PTV yang diinginkan. Kesalahan atau pergeseran yang diukur dapat dikoreksi baik *online* ataupun *offline*. Pada verifikasi *online*, citra rujukan dibandingkan langsung dengan citra pada ru-

ang penyinaran sesaat sebelum radiasi diberikan. Bila dibutuhkan koreksi maka akan dilakukan saat itu juga sebelum pasien diradiasi.^{12,14}



Gambar 1. Kesalahan sistematis dan acak.¹⁴

Waktu yang diberikan antara verifikasi *online* dengan penyinaran harus sesingkat mungkin untuk mengurangi variasi geometris yang dapat terjadi karena pergerakan pasien. Pada verifikasi *offline*, analisis hasil pencitraan dilakukan setelah radiasi diberikan untuk kemudian dikoreksi pada fraksi berikutnya. Protokol ini menggunakan pendekatan “no action level” (NAL) dimana penghitungan kesalahan sistematis tidak langsung dilakukan, tetapi setelah 3-4 fraksi. Verifikasi dapat dilakukan kembali seminggu sekali sebagai tambahan 3-4 fraksi pertama, dan bila pergeseran masih dalam batas toleransi maka tidak dilakukan koreksi. Protokol ini disebut sebagai “extended NAL” atau eNAL.¹⁴

Koreksi hanya berdasarkan satu citra tidak cukup representatif dalam memberikan informasi kesalahan sistematis. Komponen kesalahan sistematis dapat diukur lebih akurat dengan meningkatkan frekuensi pencitraan dalam minggu pertama radiasi. Sebagai contoh adalah protokol “no action level” dimana pada protokol ini dilakukan sejumlah pencitraan awal pada tiap pasien yang kemudian digunakan untuk menghitung rata-rata kesalahan *setup*. Hasil koreksi

kemudian diaplikasikan untuk sisa fraksinas berikutnya.¹²

Lokasi target radiasi dapat mempengaruhi variasi dalam ketidakpastian geometri. Oleh karena itu verifikasi dengan pencitraan sebaiknya dilakukan untuk menentukan jenis dan tipe kesalahan yang dapat terjadi di suatu institusi untuk dapat menentukan *margin* PTV yang sesuai.

Kesalahan sistematis dan kesalahan acak yang didapat dari hasil verifikasi dapat dijadikan acuan dalam menentukan *margin* PTV. Kesalahan sistematis individu ($m_{\text{individual}}$) diitung dengan menjumlahkan seluruh kesalahan atau pergeseran yang didapat dari tiap fraksi pencitraan kemudian dibagi dengan jumlah fraksi pencitraan. Kesalahan sistematis rerata populasi (M_{pop}): jumlah kesalahan sistematis individu ($m_1+m_2+m_3...$) dibagi dengan jumlah pasien dalam kelompok yang dianalisa (P).

Kesalahan sistematis populasi (Σ setup) adalah simpang baku dari kesalahan sistematis individual terhadap kesalahan sistematis rerata populasi. Rumusnya adalah sebagai berikut :

$$\Sigma_{\text{set-up}} = \sqrt{\frac{(m_1 - M_{\text{pop}})^2 + (m_2 - M_{\text{pop}})^2 + (m_3 - M_{\text{pop}})^2 + \dots + (m_n - M_{\text{pop}})^2}{(P - 1)}}$$

Kesalahan acak individual ($\sigma_{\text{individual}}$) adalah simpang baku dari kesalahan atau pergeseran dari seorang pasien. Kesalahan acak populasi (σ_{setup}) adalah rerata dari kesalahan acak individu.

Data-data yang didapatkan dari hasil pengukuran tersebut kemudian dimasukkan ke dalam rumus untuk mendapatkan *margin* PTV yang diformulasikan oleh Stroom¹⁵ yaitu sebagai berikut :

$$2 \Sigma_{\text{setup}} + 0,7 \sigma_{\text{setup}}$$

Metode

Penelitian ini merupakan studi retrospektif yang menggunakan data verifikasi dengan XVI untuk mengetahui kesalahan sistematis dan kesalahan acak pada pasien yang menjalani radioterapi stereotaktik yang kemudian akan digunakan untuk menentukan *margin* PTV. Penelitian dilakukan di Departemen

Radioterapi RSCM dengan menggunakan rekam medis pasien yang menjalani radioterapi stereotaktik sejak Januari 2013 hingga Oktober 2013. Pencatatan penyimpangan didapat dari verifikasi menggunakan XVI dalam tiga sumbu, yaitu laterolateral (LL), kraniokaudal (KK) dan anteroposterior (AP). Data diambil dari verifikasi dalam 3-5 fraksi pertama. Kesalahan sistematis dan kesalahan acak dihitung dengan menggunakan data penyimpangan yang didapat dari verifikasi dalam tiga sumbu. *Margin PTV* ditentukan dengan memasukkan kesalahan sistematis dan kesalahan acak yang didapat ke dalam rumus yang sudah ditentukan (formulasi Stroom). Data yang didapat dianalisa secara deskriptif untuk mendapatkan nilai rerata dan standar deviasi dari pergeseran untuk masing-masing sumbu LL, KK dan AP.

Hasil penelitian

Didapatkan sampel yang memenuhi kriteria penelitian sebanyak 10 pasien dengan total 42 XVI. Fiksasi yang digunakan pasien seluruhnya menggunakan HeadFIX dari Elekta yang menggunakan sistem *bite-block*. Karakteristik sampel dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik	n (10)	%
Jenis kelamin		
Laki – laki	5	50.0
Perempuan	5	50.0
Usia		
Anak-anak (< 18 tahun)	2	20.0
Dewasa (≥ 18 tahun)	8	80.0
Diagnosis		
Tumor pineal	1	10.0
Craniopharyngioma	1	10.0
Adenoma hipofisis	1	10.0
Meningioma	2	20.0
Metastasis otak	2	20.0
Glioma	2	20.0
KNF relaps di sinus cavernosus	1	10.0

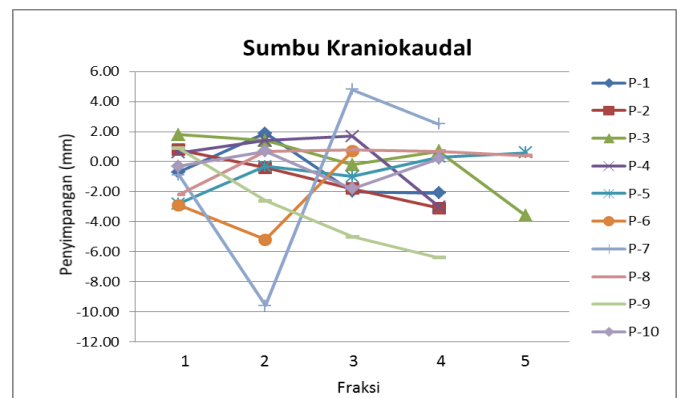
Pada Tabel 1 dapat dilihat bahwa proporsi jenis kelamin antara laki-laki dan perempuan seimbang. Sebagian besar pasien adalah pasien dewasa dengan kasus yang beragam seperti tumor pineal, craniopharyngioma, adenoma hipofisis, meningioma, metastatik otak, glioma dan karsinoma nasofaring residif di sinus cavernosus.

Hasil verifikasi

Dari data rekam medis pasien yang masuk dalam kriteria penelitian didapatkan hasil verifikasi menggunakan XVI pada 3 sampai 5 fraksi pertama. Pada hasil verifikasi didapatkan penyimpangan pada setiap sumbu, yaitu sumbu laterolateral (LL), kraniokaudal (KK) dan anteroposterior (AP), yang akan diperlihatkan pada Tabel 2, 3 dan 4 dan Grafik 2,3, 4.

Tabel 2. Penyimpangan pada sumbu laterolateral

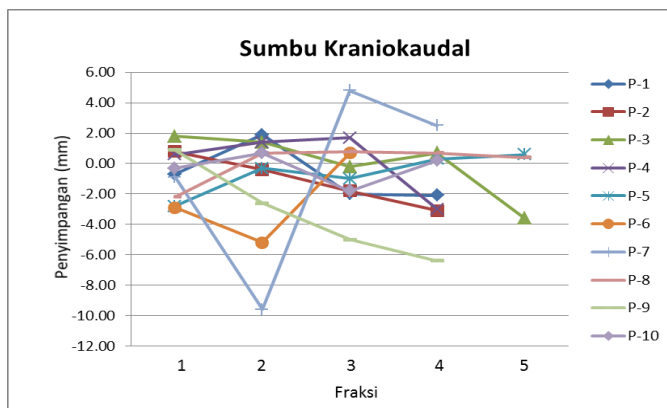
No. Sampel	Penyimpangan posisi (mm)					Mean	Simpang baku
	Fraksi 1	Fraksi 2	Fraksi 3	Fraksi 4	Fraksi 5		
1	-0.5	0.4	0.8	1.0		0.4	0.7
2	-3.5	2.9	3.2	-0.8		0.5	3.2
3	0.0	-0.4	-0.1	-0.4	-0.3	-0.2	0.2
4	-0.4	-1.1	-1.6	0.5		-0.7	0.9
5	1.0	0.7	-1.5	0.0	-0.6	-0.1	1.0
6	2.4	-0.1	-1.2			0.4	1.8
7	-0.8	0.0	0.9	-1.6		-0.4	1.1
8	0.7	-2.2	-1.1	-2.8	-1.8	-1.4	1.3
9	1.1	0.3	0.0	-1.5		0.0	1.1
10	0.0	-0.5	2.5	0.1		0.5	1.3



Gambar 2. Grafik penyimpangan pada sumbu laterolateral

Tabel 3. Penyimpangan pada sumbu kraniokaudal

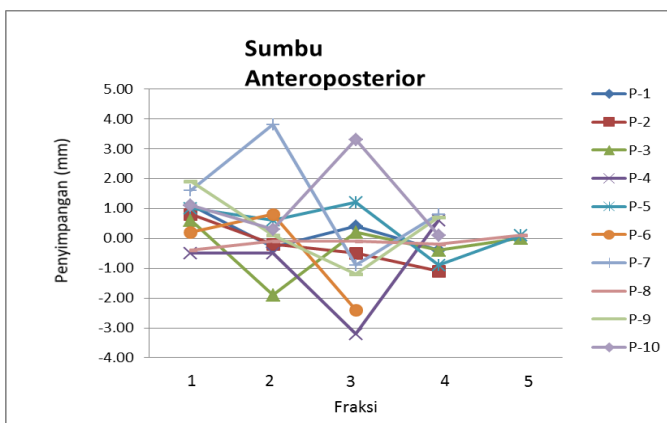
No. Sampel	Penyimpangan posisi (mm)					Mean	Simpang baku
	Fraksi 1	Fraksi 2	Fraksi 3	Fraksi 4	Fraksi 5		
1	-0.7	1.9	-2.0	-2.1		-0.7	1.9
2	0.8	-0.4	-1.8	-3.1		-1.1	1.7
3	1.8	1.4	-0.2	0.7	-3.6	0.0	2.2
4	0.6	1.4	1.7	-3.0		0.2	2.2
5	-2.8	-0.3	-1.0	0.3	0.6	-0.6	1.4
6	-2.9	-5.2	0.7			-2.5	3.0
7	-0.9	-9.6	4.8	2.5		-0.8	6.3
8	-2.2	0.7	0.8	0.7	0.4	0.1	1.3
9	0.9	-2.6	-5.0	-6.4		-3.3	3.2
10	-0.3	0.7	-1.8	0.2		-0.3	1.1



Gambar 3. Grafik penyimpangan pada sumbu kraniokaudal

Tabel 4. Penyimpangan pada sumbu anteroposterior

No. Sampel	Pergeseran posisi (mm)					Rerata	Simpang baku
	Fraksi 1	Fraksi 2	Fraksi 3	Fraksi 4	Fraksi 5		
1	1.1	-0.3	0.4	-0.4		0.2	0.7
2	0.8	-0.2	-0.5	-1.1		-0.3	0.8
3	0.6	-1.9	0.2	-0.4	0.0	-0.3	1.0
4	-0.5	-0.5	-3.2	0.6		-0.9	1.6
5	1.0	0.6	1.2	-0.9	0.1	0.4	0.8
6	0.2	0.8	-2.4			-0.5	1.7
7	1.6	3.8	-0.9	0.8		1.3	2.0
8	-0.4	-0.1	-0.1	-0.2	0.1	-0.1	0.2
9	1.9	0.1	-1.3	0.7		0.4	1.3
10	1.1	0.3	3.3	0.1		1.2	1.5



Gambar 4. Grafik penyimpangan pada sumbu anteroposterior

Kesalahan sistematis

Kesalahan sistematis individual ($m_{\text{individual}}$) didapat dengan menghitung rerata penyimpangan dari tiap sampel. Selanjutnya dapat dihitung kesalahan sistematis rerata populasi (M_{pop}) dan kesalahan sistematis populasi (Σ Setup) yang akan diperlihatkan pada Tabel 5.

Dari Tabel 5 dapat dilihat besar kesalahan sistematis rerata populasi adalah -0.1 mm, -0.91 mm, 0.14 mm untuk masing-masing sumbu laterolateral, kraniokaudal

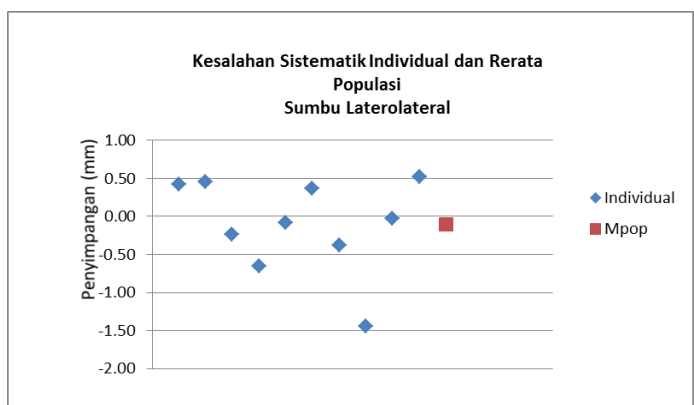
dan anteroposterior. Kesalahan sistematis populasi didapat dengan menghitung simpang baku dari kesalahan sistematis individual terhadap kesalahan sistematis rerata populasi, dengan hasil 0.61 mm, 1.13 mm dan 0.71 mm untuk masing-masing sumbu laterolateral (Gambar 5), kraniokaudal (gambar 6) dan anteroposterior (Gambar 7).

Kesalahan acak

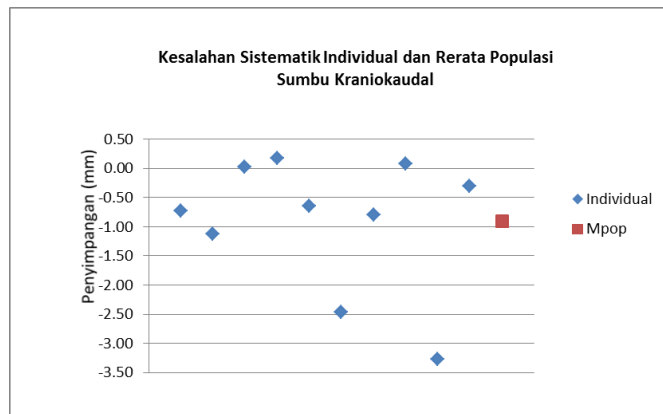
Kesalahan acak individual ($\sigma_{\text{individual}}$) didapat dengan menghitung simpang baku dari penyimpangan setiap sampel. Selanjutnya dihitung rerata dari kesalahan acak

Tabel 5. Kesalahan sistematis populasi

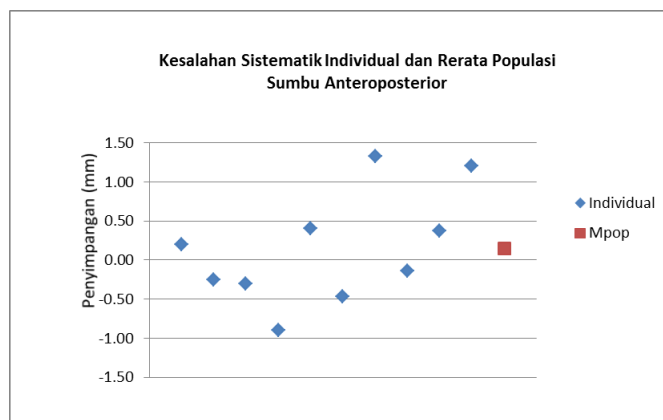
No. Sampel	$m_{\text{individual}}$ (mm)		
	LL	KK	AP
1	0.43	-0.73	0.20
2	0.45	-1.13	-0.25
3	-0.24	0.02	-0.30
4	-0.65	0.18	-0.90
5	-0.08	-0.64	0.40
6	0.37	-2.47	-0.47
7	-0.38	-0.80	1.33
8	-1.44	0.08	-0.14
9	-0.03	-3.28	0.38
10	0.53	-0.30	1.20
M_{pop}	-0.10	-0.91	0.14
Σ Setup	0.61	1.13	0.71



Gambar 5. Sebaran data kesalahan sistematis individual dan rerata populasi pada sumbu laterolateral



Gambar 6. Sebaran data kesalahan sistematis individual dan rerata populasi pada sumbu kraniokaudal.



Gambar 7. Sebaran data kesalahan sistematis individual dan rerata populasi pada sumbu anteroposterior.

individual tersebut untuk mendapatkan kesalahan acak populasi (σ_{setup}) yang akan diperlihatkan pada Tabel 6. Tabel 6 memperlihatkan besar kesalahan acak populasi yang didapatkan sebesar 1,27 mm, 2,41 mm, dan 1,15 mm untuk masing-masing sumbu laterolateral, kraniokaudal, dan anteroposterior.

Margin PTV

Margin CTV ke PTV didapatkan dengan memasukkan besar kesalahan sistematis populasi dan kesalahan acak populasi ke dalam rumus yang sama, diformulasikan oleh Stroom¹⁵ (tabel 7). Dari hasil perhitungan tersebut, didapatkan margin CTV ke PTV adalah 2,11 mm, 3,95 mm dan 2,22 mm untuk masing-masing sumbu laterolateral, kraniokaudal dan anteroposterior.

Pembahasan

Radioterapi stereotaktik adalah suatu bentuk terapi radiasi yang membutuhkan ketepatan tinggi untuk

Tabel 6. Kesalahan acak populasi

No. Sampel	σ individual (mm)		
	LL	KK	AP
1	0.67	1.86	0.70
2	3.20	1.69	0.79
3	0.18	2.16	0.96
4	0.91	2.17	1.62
5	1.01	1.35	0.84
6	1.84	2.97	1.70
7	1.07	6.32	1.95
8	1.35	1.28	0.18
9	1.09	3.20	1.29
10	1.34	1.08	1.47
σ_{setup}	1.27	2.41	1.15

Tabel 7. Perhitungan kesalahan *set-up* dan *margin* PTV

Sumbu	Σsetup (mm)	σ_{setup} (mm)	Margin (mm)
LL	0.61	1.27	2.11
KK	1.13	2.41	3.95
AP	0.71	1.15	2.22

memberikan radiasi yang terfokus pada target. Selain immobilisasi yang baik, dibutuhkan verifikasi untuk memastikan ketepatan pemberian radiasi. Verifikasi merupakan salah satu bagian penting dalam proses radioterapi stereotaktik.

Dengan melakukan verifikasi dapat diketahui besar variasi *set-up* yang terjadi. Besar variasi *-set-up* yang terjadi dapat berbeda-beda antara unit radioterapi yang satu dengan yang lain. Diharapkan setiap unit dapat melakukan verifikasi sesuai kemampuan dan beban kerja masing-masing untuk mengetahui besar variasi *set-up* yang terjadi sehingga dapat memberikan radiasi yang akurat.

Pada penelitian ini didapatkan data verifikasi dengan menggunakan CBCT sebanyak 42 hasil XVI dari 10 pasien. Dari data tersebut didapatkan penyimpangan yang terjadi pada semua sumbu berkisar antara -9.6 mm sampai 4.8 mm. Setelah dilakukan analisis,

didapatkan besar kesalahan sistematis dan acak sebesar 0.6 ± 1.3 mm pada sumbu laterolateral, 1.1 ± 2.4 mm pada sumbu kraniokaudal, dan 0.7 ± 1.2 mm pada sumbu anteroposterior. Penyimpangan yang terjadi masih sesuai bila dibandingkan dengan beberapa studi lainnya, yaitu antara -8.2 mm hingga 14 mm.^{11,16-18} Namun besar kesalahan sistematis dan acak yang didapatkan sedikit lebih besar bila dibandingkan dengan studi serupa oleh Ingrosso dkk., dengan hasil 0.5 ± 1.6 mm, 0.4 ± 2.7 mm dan 0.4 ± 1.9 mm untuk masing-masing sumbu laterolateral, kraniokaudal dan anteroposterior.¹¹

Sedangkan Ali dkk., dengan menggunakan fiksasi dari BrainLAB mendapatkan kesalahan sistematis dan acak sebesar 2.0 ± 2.5 mm, -1.2 ± 1.8 mm dan -2.0 ± 1.2 mm untuk masing-masing sumbu laterolateral, kraniokaudal dan anteroposterior.¹⁶ Elekta selaku produsen HeadFIX menyatakan akurasi sebesar 0.47 ± 0.33 mm, 0.73 ± 0.45 mm dan 0.62 ± 0.44 mm untuk masing-masing sumbu laterolateral, kraniokaudal dan anteroposterior pada pasien dewasa. Sedangkan untuk pasien anak-anak akurasi yang didapatkan adalah sebesar 1.8 ± 0.6 mm. Pada penelitian ini, setelah dianalisis didapatkan kesalahan sistematis untuk pasien anak sebesar 1.3 ± 1.0 mm, 0.6 ± 1.6 mm dan 0.2 ± 0.4 mm untuk masing-masing sumbu laterolateral, kraniokaudal dan anteroposterior. Sedangkan untuk pasien dewasa sebesar 0.4 ± 0.9 mm, 1.2 ± 1.7 mm dan 0.8 ± 0.4 mm untuk masing-masing sumbu laterolateral, kraniokaudal dan anteroposterior.

Melihat hasil yang didapat dengan rujukan dari Elekta maka penyimpangan yang didapat pada penelitian ini sedikit lebih besar pada pasien dewasa terutama pada sumbu kraniokaudal, dan sedikit lebih kecil pada pasien anak-anak. Namun hasil tersebut tidak dapat dijadikan acuan karena perbedaan sampel yang tidak seimbang antara pasien anak dengan dewasa.

Pada penelitian ini didapatkan *margin* PTV sebesar 2.11 mm, 3.95 mm dan 2.22 mm untuk masing-masing sumbu laterolateral, kraniokaudal dan anteroposterior. Perhitungan *margin* menggunakan formulasi dari Stroom dkk., yang mensyaratkan lebih dari 99% CTV mendapatkan cakupan dosis $\geq 95\%$. Dari berbagai studi didapatkan besar *margin* yang diberikan pada radioterapi stereotaktik antara 2-3 mm.^{6,7,9} Di RSCM, *margin* PTV yang biasa digunakan untuk radioterapi stereotaktik adalah 3 mm.

Melihat hasil penyimpangan yang didapat maka *margin* yang diberikan sudah sesuai untuk sumbu laterolateral dan anteroposterior. Penyimpangan untuk sumbu kraniokaudal yang cukup besar perlu ditelaah lebih lanjut untuk menentukan penyebabnya. Dengan koreksi *online* menggunakan CBCT penyimpangan yang terjadi bisa direduksi hingga 3.8 mm.¹⁹ Dengan demikian sebenarnya *margin* yang diberikan cukup adekuat untuk mengkompensasi kesalahan yang terjadi. Namun tetap diperlukan upaya selain koreksi *online* harian untuk meningkatkan keakuratan radiasi.

Terdapat beberapa kemungkinan penyebab terjadinya penyimpangan pada pasien yang menjalani radioterapi stereotaktik. Perlu dilakukan evaluasi pada setiap langkah prosedur radioterapi stereotaktik untuk mengetahui dan mengatasi penyimpangan tersebut:

- 1) Persiapan: pengecekan kelengkapan administratif.
- 2) Pembuatan cetakan gigi: perhatikan apakah cetakan gigi sudah tercetak dengan ukuran yang sesuai untuk pasien, perhatikan tingkat kekencangan baut.
- 3) CT scan: perhatikan apakah posisi pasien dan *localizer* sudah sesuai dengan laser. Semakin tipis ketebalan laser maka akurasi laser akan semakin baik. Posisi laser pada CT simulator jg harus sama dengan posisi laser pada tempat penyinaran.
- 4) *Planning*: perhatikan apakah koordinat stereotaktik yang ditentukan dan dikirim dari TPS sudah sesuai.
- 5) Radiasi: perhatikan apakah posisi laser pada pasien dan *localizer* sudah sesuai.
- 6) Verifikasi: bila penyimpangan lebih dari 3 mm maka dilakukan XVI ulang. Verifikasi *online* akan mengkoreksi seluruh fraksi penyinaran namun akan meningkatkan beban kerja.

Diharapkan dengan melakukan upaya-upaya tersebut maka keakuratan radioterapi stereotaktik dapat ditingkatkan sehingga kita tidak perlu memberikan *margin* PTV yang besar.

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai langkah awal dalam mengevaluasi akurasi radioterapi stereotaktik di Departemen Radioterapi RSCM walaupun masih erdapat beberapa keterbatasan. Koreksi yang dilakukan hanya berdasarkan pergeseran transisional, sedangkan

pergeseran rotasional diabaikan. Selain itu penelitian dilakukan secara retrospektif dengan mencari data dari rekam medis pasien, sehingga sulit untuk mengetahui penyebab penyimpangan yang terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stroom J. Safety margins for geometrical uncertainties in radiotherapy [thesis]. Rotterdam: University Hospital Rotterdam; 2000.
2. Flickinger JC, Niranjan A. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. *Perez and Brady's principle and practice of radiation oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p. 378-88
3. International Commission on Radiation Unit and Measurements. ICRU report 50 – Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. *Journal of the ICRU*. 1993.
4. Simpson JR, Drzymala RE, Rich KM. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy. In: Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, Vijayakumar S, editors. *Technical basis of radiation therapy*. 4th ed. Berlin: Springer; 2006. p. 233-53 .
5. Khan FM, editor. *Physics of radiation therapy*. 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010. p. 453-65 .
6. Litre F, Rousseaux P, Jovenin N, Bazin A, Peruzzi P. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: a prospective monocenter study of about 158 cases. *Radiother Oncol*. 2013; 106: 169-74 .
7. Eldebawy E, Mousa A, Reda W, Elgantiry M. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy in benign intracranial meningioma. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2011; 23: 89-93 .
8. McClelland III S, Higgins PD, Gerbi BJ, Orner JB, Hall WA. Fractionated stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas following microsurgical resection: safety and efficacy. *Technol Cancer Res Treat*. 2007; 6: 177-80 .
9. Al-Omar A, Soliman H, Xu W, Karotki A, Mainprize T, Phan N, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in five daily fractions for post-operative surgical cavities in brain metastases patients with and without prior whole brain radiation. *Technol Cancer Res Treat* [DOI 10.7785/tcrt.2012.500336]. 2013 [cited 2013 Jul 28]. Available from: http://www.tcrt.org/mc_images/category/4331/87-al-omair_tcrt_aop_2013.pdf .
10. White H, White N. Immobilisation equipment. In: Cherry P, Duxbury AM. *Practical radiotherapy physics and equipment*. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p. 113-30 .
11. Ingrosso G, Miceli R, Fadele D, Ponti E, Benassi M, Barbarino R, et al. Cone-beam computed tomography in hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Radiation Oncology*. 2012; 7: 54 .
12. Holborn C. Treatment verification. In: Cherry P, Duxbury AM. *Practical radiotherapy physics and equipment*. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p. 214-27 .
13. Feng X, Jin W, Sen B, Qing-Feng X, Ya-Li S, Ren-Ming Z. Interfractional and intrafractional setup errors in radiotherapy for tumors analyzed by cone-beam computed tomography. *Chinese Journal of Cancer*. 2008; 27(10): 372-76 .
14. The Royal College of Radiologists, Society and College of Radiographers, Institute of Physics and Engineering in Medicine. On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy. London: The Royal College of Radiologist, 2008 .
15. Stroom JC, de Boer HC, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 43(4): 905-19
16. Ali I, Tubbs J, Hibbitts K, Algan O, Thompson S, Herman T, et al. Evaluation of the setup accuracy of a stereotactic radiotherapy head immobilization mask system using kV on-board imaging. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2010; 11(3): 26-37 .
17. Minniti G, Valeriani M, Clarke E, D'Arienzo M, Ciotti M, Montagnoli R, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for skull base tumors: analysis of treatment accuracy using a stereotactic mask fixation system. *Radiation Oncology*. 2010; 5 (1).
18. Lindvall P, Bergstrom P, Lofroth P, Henriksson R, Bergenheim T. Reproducibility and geometric accuracy of the fixster system during hypofractionated stereotactic radiotherapy. *Radiation Oncology*. 2008; 3(16) .
19. Haertl PM, Loeschel R, Repp N, Pohl F, Koelbl O, Dobler B. Frameless fractionated stereotactic radiation therapy of intracranial lesions : impact of cone beam CT based setup correction on dose distribution. *Radiation Oncology*. 2013; 8 (153).



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

PERAN SUBSTANSI KIMIA DALAM MEMODIFIKASI RESPON RADIASI

Adji Kusumadjati, H.M. Djakaria

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

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima November 2014
- Disetujui Desember 2014

Alamat Korespondensi:

dr. Adji Kusumadjati

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

E mail: adjikusumadjati@gmail.com

Radioterapi merupakan modalitas klinis yang menggunakan radiasi sinar pengion untuk mengobati pasien dengan neoplasma ganas dalam rangka kontrol lokal dan meningkatkan kualitas hidup. Rasio terapeutik didefinisikan sebagai perbandingan antara *tumor control probability* (TCP) dan *normal tissue control probability* (NTCP) yang digambarkan dalam bentuk kurva sigmoid dosis-respons. Mencapai keseimbangan optimal antara TCP dan NTCP merupakan tujuan dari pengobatan. Peningkatan rasio terapeutik dalam rangka optimalisasi terapi dapat dilakukan dengan berbagai macam metode, salah satunya adalah dengan penggunaan substansi kimia yang dapat memodifikasi respons radiasi (*chemical modifiers*) dengan strategi antara lain : kombinasi radiasi dengan kemoterapi, penggunaan radiosensitizer dan radioprotektor, peningkatan oksigenasi serta penggunaan terapi target (*targeted therapy*).

Kata kunci : Radioterapi, rasio terapeutik, substansi kimia, modifikasi respon radiasi, radiosensitizer, radioprotektor

Radiotherapy is a clinical modality that uses ionizing radiation to treat patients with malignant neoplasms in the context of local control and improve the quality of life . Therapeutic ratio is defined as the ratio between tumor control probability (TCP) and normal tissue control probability (NTCP) are depicted in the form of a sigmoid dose-response curve. Achieving an optimal balance between TCP and NTCP is the goal of the treatment . Improved therapeutic ratio in order to optimize the therapy can be done by various methods , one of which is the use of chemical substances that can modify the radiation response strategies, among others : the combination of radiation with chemotherapy , the use of radiosensitizer and radioprotektor, increase oxygenation and the use of targeted therapies.

Keywords: radiotherapy, therapeutic ratio, chemical modifiers, radiosensitizer, radioprotector

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Radioterapi adalah modalitas klinis yang menggunakan radiasi sinar pengion untuk mengobati pasien dengan neoplasma ganas (dan beberapa penyakit jinak). Tujuan radioterapi adalah untuk memberikan radiasi dengan dosis yang terukur dan tepat pada volume tumor yang telah ditetapkan untuk eradikasi tumor dengan kerusakan yang minimal pada jaringan sehat sekitar tumor, dalam rangka kontrol lokal dan meningkatkan kualitas hidup dengan mempertimbangkan survival dengan biaya yang dapat dijangkau. Selain tujuan kuratif, radioterapi juga berperan penting dalam manajemen terapi paliatif dan pencegahan dari gejala suatu

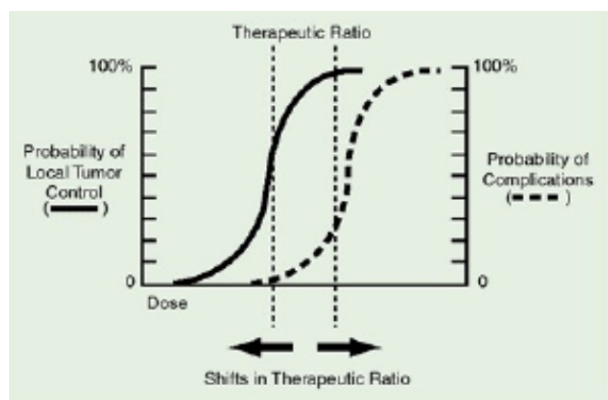
penyakit seperti mempertahankan integritas tulang dan fungsi organ dengan morbiditas yang minimal.¹

Radiosensitifitas, sifat internal tumor (kemampuan proliferasi), perilaku tumor (perjalanan dan kemampuan metastasis), volume tumor, serta *organ at risk* di sekitar tumor menjadi pertimbangan penting ketika akan menentukan pola pengobatan yang terbaik. Telah diketahui pula bahwa sel-sel dalam jaringan tumor memiliki pola pertumbuhan yang tidak sama dengan berbagai radiosensitifitas. Prinsip dari “ *Primum non nocere* ” selalu berlaku dalam radioterapi. Berdasarkan prinsip ini, beberapa konsep untuk eradikasi tumor sekaligus melindungi jaringan yang sehat telah

dikembangkan dalam bidang onkologi radiasi dengan meningkatkan rasio terapeutik. Salah satu cara meningkatkan rasio terapeutik adalah mengkombinasikan radiasi dengan penggunaan substansi-substansi kimia yang dapat memodifikasi respons radiasi.

Rasio Terapeutik (RT)

Rasio terapeutik didefinisikan sebagai perbandingan antara TCP dan NTCP, dimana TCP adalah probabilitas kontrol tumor (*Tumor Control Probability*) dan NTCP adalah probabilitas komplikasi jaringan normal (*Normal Tissue Control Probability*). Kedua parameter ini memiliki kurva sigmoid dosis-respons. TCP berada disebelah kiri dari NTCP. Tujuan pengobatan adalah untuk mendorong kurva TCP ke sebelah kiri dan kurva NTCP ke sebelah kanan. Proteksi jaringan normal akan menggeser kurva NTCP ke kanan, sedangkan intensifikasi strategi pengobatan akan menggeser kurva TCP ke kiri tanpa memperburuk NTCP (lihat Gambar1). Rasio terapeutik akan meningkat jika daerah diantara kedua kurva tersebut menjadi luas, sehingga diharapkan manfaat pengobatan juga meningkat.^{2,3}



Gambar 1. Grafik yang merepresentasikan rasio terapeutik.³

TCP berbanding lurus dengan dosis dan berbanding terbalik dengan jumlah sel-sel dalam jaringan (atau volume tumor). Total dosis yang diperlukan untuk mengontrol kanker epitel subklinis adalah sekitar 40-50 Gy, sedangkan untuk gross tumor sekitar 60-70. Faktor penting yang membatasi dosis adalah toleransi jaringan normal sekitar tumor terhadap radiasi. TCP merupakan fungsi dari dosis total, dosis fraksinasi, volume yang diradiasi, termasuk volume tumor dan reproduktibilitas pengobatan. Sementara, NTCP merupakan fungsi dari dosis total, dosis fraksinasi, jumlah fraksi dan volume jaringan yang terkena radiasi.^{2,3}

Hal-hal yang mempengaruhi TCP dan NTCP antara lain:²⁻⁴

- Faktor tumor (radiosensitifitas intrinsik tumor, lokasi dan besar tumor, jenis tumor, efek oksigen, EGFR, VEGF, status hormonal)
- Faktor yang berhubungan dengan pengobatan (fraksinasi, kualitas Radiasi, laju dosis, penggunaan radiosensitisir, kombinasi radiasi dengan pembedahan dan atau kemoterapi, dan modalitas pengobatan -brachiththerapy, radiasi 2D, 3D-CRT, IMRT, IGRT, targeted therapy)
- Faktor host (*Performance status*, kadar hemoglobin)

Metode untuk memperbaiki Rasio Terapeutik

Beberapa faktor radiobiologi yang mempengaruhi kontrol tumor dan toleransi jaringan normal, antara lain yaitu kandungan *cancer stem cell* (CSC), batas hipoksia dalam tumor dengan luasnya reoksigenasi, kinetik pertumbuhan tumor dan sel jaringan normal, kapasitas *repair*, serta radiosensitifitas intrinsik sel. Sejumlah faktor tersebut dapat dimanipulasi untuk memperbaiki rasio terapeutik. Oleh karena itu, Karena itu, dibutuhkan kombinasi modalitas terapi sehingga dapat dicapai *outcome* pengobatan yang optimal.

Steel dan Peckham,^{5,6} membagi interaksi antara modalitas terapi menjadi:

- *Spatial cooperation (independent action)*
Obat-obatan/substansi kimia dan radiasi bekerja dengan tidak saling mempengaruhi, memiliki target yang berbeda (target anatomi yang berbeda) dan mekanisme kerjanya mempunyai efek kombinasi menguntungkan. *Spatial cooperation* ini merupakan dasar dari kemoterapi ajuvan.
- *Additivity (independent toxicity)*
Kedua modalitas (substansi kimia dan radiasi) bekerja pada target yang sama, menyebabkan kerusakan melalui efek toksik secara individual.
- *Supraadditivity (enhancement of tumor response)*
Interaksi antara radiasi dan substansi kimia pada level molekuler, seluler dan patofisiologi akan meningkatkan potensi radiasi dan menghasilkan efek/respons yang lebih besar dari pada prinsip additivity. Prinsip ini merupakan pertimbangan untuk pemberian kemoradiasi (*concurrent chemoradiotherapy*).

- Subadditivity/Infra-additivity (*protection of normal tissues*)

Merupakan strategi untuk melindungi jaringan sehat sehingga dosis radiasi dalam dosis yang lebih tinggi dapat diberikan. Strategi ini dapat dicapai dengan memperbaiki teknik radiasi dan penggunaan substansi yang dapat melindungi jaringan sehat (radioprotektor).

Interaksi radiasi dengan kemoterapi

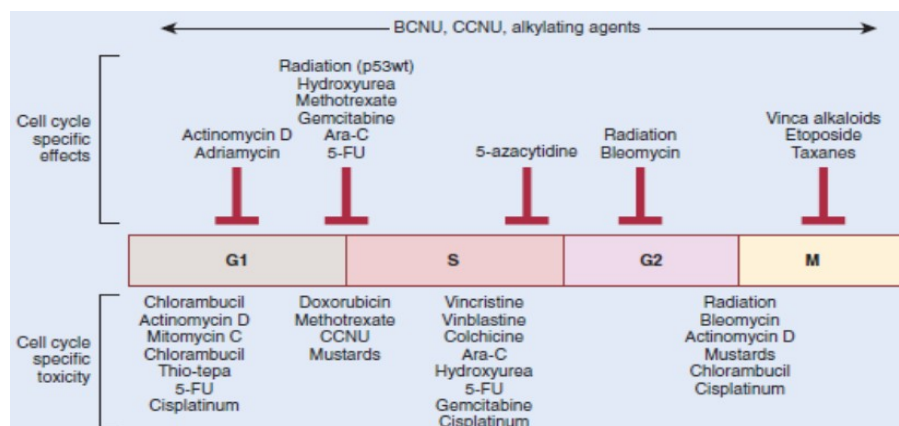
Radiasi akan mengakibatkan kerusakan-kerusakan pada molekul DNA, yang merupakan target dari radiasi. Kerusakan yang terjadi dapat berupa *single-strand breaks* (SSBs), *double-strand breaks* (DSBs), kerusakan basa dan *cross-link* DNA. Substansi kimia yang membuat DNA lebih rentan terhadap radiasi dapat meningkatkan *cell killing*. Interaksi antara kemoterapi dengan radiasi dapat terjadi melalui proses inhibisi *cellular repair*, redistribusi siklus sel dan mengatasi hipoksia pada tumor.⁶ Pada tabel 1 dapat

dilihat mekanisme radiosensitisasi untuk beberapa jenis kemoterapi.

Mekanisme interaksi antara radiasi dengan kemoterapi berdasarkan siklus sel terlihat sebagai interaksi yang potensial dengan cara meredistribusi siklus sel. Radiobiologi telah membedakan sensitivitas berdasarkan fase-fase dari siklus sel. Secara umum sel-sel lebih sensitif pada fase G2 dan M, sedangkan pada fase S sel cenderung resisten terhadap radiasi. Variasi radiosensitifitas dari siklus sel ini dapat dikombinasikan dengan strategi kemoradiasi yang efektif. Salah satu contohnya penggunaan adalah taxane, racun *mitotic-spindle*, substansi ini akan menstabilisasi *microtubules* sehingga akan mencegah separasi kromosom pada fase M, membuat sel terhenti pada fase G2 dan M. Contoh lainnya adalah golongan analog nukleosida seperti fludarabine dan gemcitabine, juga dapat dikombinasikan dalam pengobatan karena sensitif pada fase S. Gambar 2 merangkum pengaruh kemoterapi pada siklus sel.²

Tabel 1. Mekanisme radiosensitisasi untuk beberapa jenis kemoterapi.⁶

Jenis Kemoterapi	Mekanisme Radiosensitisasi
Platinum-based	Inhibisi sintesis protein Inhibisi transkripsi elongasi dengan DNA crosslink Inhibisi repair dari kerusakan DNA akibat radiasi
Taxanes	Reoksigenasi sel tumor Induksi apoptosis Cellular arrest fase G2-M
Topoisomerase I Inhibitors	Inhibisi repair dari DNA strand breaks akibat radiasi Redistribusi kedalam fase G2 dari siklus sel Konversi kerusakan DNA untai tunggal menjadi untai ganda
Hypoxic Cell Cytotoxins	Sitotoksitas dengan radiasi pada tumor sel yang euoksik dan hipoksik
Antimetabolit	Menurunkan ambang batas (threshold) apoptosis Redistribusi siklus sel Reoksigenasi sel tumor



Gambar 2. Pengaruh kemoterapi pada siklus sel.⁵

Beberapa senyawa kemoterapi yang digunakan sebagai radiosensitisir adalah :

1. Senyawa *Platinum-based*

Kelas senyawa ini dibedakan dari kelas lainnya dari elemen logamnya, dikenali sebagai salah kemoterapi dan radiosensitisir yang potensial saat ini. Mekanisme utamanya adalah menghambat pertumbuhan tumor dengan menghambat sintesis DNA. Mekanisme kedua adalah dengan menghambat transkripsi elongasi DNA. Senyawa platinum cisplatin dan karboplatin merupakan satu-satunya logam berat yang diizinkan digunakan sebagai obat antitumor, keduanya mengakibatkan ikatan silang kovalen pada DNA. Senyawa Platinum memiliki afinitas elektron yang tinggi. Platinum menghambat PLDR dan radiosensitisasi dari tumor yang hipoksik. Radikal bebas yang tersensitisasi oleh platinum terlibat juga dalam *scavage* elektron bebas yang terbentuk akibat interaksi radiasi dengan DNA.^{6,7}

Sitotoksitas ditentukan oleh keseimbangan antara perbaikan enzimatis DNA yang rusak dan luasnya ikatan silang DNA yang terjadi. *Cisplatin* menimbulkan nefrotoksitas dan bersifat toksik baik untuk sel epitel tubulus proksimal maupun distal. Pada pasien yang mendapatkan *Cisplatin* dapat timbul mual dan muntah yang kadang dapat parah dan berkelanjutan. Tidak jarang terjadi neuropati sensorik dan penurunan pendengaran frekuensi tinggi setelah terapi beberapa siklus. *Cisplatin* memiliki aktivitas yang bermakna pada karsinoma testis, ovarium, kandung kemih, kepala dan leher dan paru.

Carboplatin adalah analog cisplatin yang kurang bersifat nefrotoksik, emetogenik dan autotoksik, tapi lebih bersifat mielosupresif. Obat ini memiliki spektrum aktivitas serupa dengan cisplatin. Cisplatin saat ini sudah menjadi standar dan digunakan sebagai radiosensitisir pada kemoradiasi kanker kepala leher. *Cisplatin* dapat diberikan dengan dosis 40 mg/m².^{2,6,7}

2. Golongan *Taxanes*

Paclitaxel (*Taxol*) dan *docetaxel* (*Taxotere*) dikenal sebagai penghambat benang mitosis dengan cara pembentukan mikrotubul dan inhibisi agregasi. Kedua *taxanes* tersebut berikatan dengan N-terminal 31-amino acid sequence dari subunit B-Tubulin dari polimer selular tubulin, menstabilkan polimer dengan menggeser keseimbangan dinamis yang sudah ada antara tubulin dimers dan mikrotubul. Pemberian *taxanes* akan

menyebabkan *cellular arrest* di fase G2 dan M dari siklus sel, sehingga hasilnya sel akan terakumulasi pada fase yang radiosensitif (G2 dan M), yang berasosiasi dengan peningkatan sensitivitas efek letal dari radiasi. *Paclitaxel* juga menginduksi terjadinya *program cell death*.^{6,7}

Infus *paclitaxel* sering menimbulkan reaksi hipersensitivitas yang mula-mula bermanifestasi sebagai hipotensi, bronkospasme, dan urtikaria. Bradikardia, terutama blok AV, nyeri dada atipik, dan masalah jantung juga dikaitkan dengan infus paklitaksel. Dosis dibatasi oleh adanya toksisitas berupa penekanan sumsum tulang disertai neutropenia. Toksisitas lainnya adalah mukositis, myalgia dan alopesia.^{6,7}

3. Golongan antimetabolite

Radiosensitisir seperti 5-FU telah dikenal lama, bekerja dengan beberapa mekanisme yaitu: masuk ke dalam RNA dan merusak fungsi RNA serta Inhibisi fungsi *thymidylate sintetase* dan sintesis DNA. Diyakini kombinasi efek tersebut diatas memiliki potensi radiosensitisir. Optimalisasi jadwal radiasi diperlukan untuk memperoleh efek kombinasi ini. Secara umum infus dari agen ini diperlukan untuk tetap mencapai level yang diinginkan setelah radiasi. *Gemcitabine* adalah analog nukleosida yang juga mempunyai efek radiosensitisir yang poten. Efek biologis *gemcitabine* adalah efek pada metabolisme DNA.^{6,7}

Antimetabolit menginduksi sitotoksitas dengan berlaku sebagai substrat palsu dalam jalur biokimia sehingga mengganggu proses vital dalam sel. Obat ini bersifat aktif-siklus-sel dan terutama merupakan obat yang spesifik fase-S. Banyak antimetabolit merupakan analog nukleosida yang tergabung ke dalam DNA atau RNA sehingga menghambat sintesis asam nukleat. Obat lain dalam golongan ini terlibat dalam biosintesis nukleosida. Aminopterin antifolat, yang merupakan salah satu obat antitumor pertama, sekarang telah diganti oleh metotreksat, analog folat lain dengan toksisitas klinis yang lebih dapat diperkirakan. *Metotrexate* menghambat enzim dihidrofolat reduktase.^{6,7}

Pirimidin berfluor 5-fluorourasil (5-FU) adalah hasil dari suatu rancangan obat yang rasional. Untuk menimbulkan efek sitotoksik, fluourasil harus diaktifkan di dalam sel menjadi salah satu dari beberapa metabolit. Fluoro-deoksiuridin monofosfat (FdUMP) merupakan inhibitor kuat timidilat sintetase, suatu enzim yang

penting untuk sintesis dTTP dan akhirnya DNA. Fluorouridin trifosfat (FUTP) bergabung dengan RNA dan mengganggu pengolahan serta fungsinya. FdUTP bergabung dengan DNA dan menyebabkan kerusakan strand DNA. Fluorourasil kadang-kadang dikaitkan dengan sindroma iskemik miokard yang ditandai oleh nyeri dada serta perubahan EKG dan isoenzim.^{6,7}

4. Alkylating agent

Selain golongan obat-obat kemoterapi di atas, terdapat juga golongan yang bersifat sitotoksik pada sel yang hipoksik, yakni *alkylating agent*. Golongan ini merupakan kelas agen antineoplastik yang bekerja dengan cara menghambat transkripsi DNA menjadi RNA sehingga menghentikan sintesis protein. Grup *alkyl* dari *alkylating agents* ini mensubstitusi atom hidrogen dari DNA, sehingga menyebabkan *cross link* dengan untai DNA, menghasilkan efek sitotoksik dan mutagenik. Hasilnya adalah kegagalan baca (*missreading*) dari kode DNA, dan inhibisi sintesis protein serta memicu apoptosis. *Alkylating agents* bekerja pada sel-sel yang cepat membelah dan tidak punya waktu untuk *repair* (termasuk sel kanker).

Salah satu *alkylating agents* yang digunakan adalah golongan *mitomycin-C* (MMC). *Mitomycin C* dimetabolisme pada daerah dengan kondisi konsentrasi oksigen yang rendah sehingga bersifat sitotoksik pada sel yang hipoksik. Studi preklinik membuktikan bahwa pemberian *mitomycin C* sebelum radiasi memberikan efek *supraadditive* dengan radiasi. Karena sel normal tidak hipoksik, target selektif *mitomycin C* akan meningkatkan kurabilitas dengan toksisitas jaringan normal minimal. Efek samping *alkylating agents* antara lain pada sistem hemapoesis, reproduksi dan endotelial yaitu : pansitopenia, amenorea, kerusakan spermatogenesis, dan alopecia.^{4,6,8}

Penggunaan radioprotektor

Proteksi jaringan sehat juga dapat diberikan melalui substansi kimia (radioprotektor farmakologis). Radioprotektor farmakologis dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori, berdasarkan mekanisme kerja, yaitu:^{4,8}

1. Radioprotektor sebagai fungsi proteksi

Amifostine adalah prototipe radioprotektor farmakologis yang mempunyai fungsi sebagai *radical*

scavenger. Pada penelitian RCT fase III yang dilakukan tahun 1995-1997 untuk menilai kemampuan mengurangi insidens xerostomia akut dan kronis *grade* >2 dan mukositis *grade* >3, pasien yang telah dirandomisasi diberikan amifostine dosis harian 200 mg/m³ intravena 15 s/d 30 menit setiap hari sebelum setiap fraksi radiasi. Satu tahun paska radiasi insidens xerostomia antara yang mendapatkan amifostine dengan yang tidak mendapatkan adalah sebesar 34% vs 56% (p=0.002). Produksi saliva yang tidak distimulasi > 0.1 g juga terdapat pada pasien yang diberikan amifostine (72% vs 49%;p=0.03). Dua tahun paska radiasi, insidens xerostomia juga masih rendah pada yang mendapatkan amifostine (19% vs 36%;p=0.05). Efek samping yang dapat terjadi pada pemberian amifostine antara lain mual, muntah dan hipotensi.^{4,8}

Amifostine 90 % menghilang dari kompartemen plasma dalam waktu 6 menit setelah injeksi intravena. Studi pada binatang mengindikasikan amifostine dieksresikan sekitar 6 % pada urine sebagai amifostine dan metabolitnya WR-1065 yang berarti amifostine masuk ke jaringan dalam persentase yang besar. Konsentrasi maksimal pada jaringan diperoleh antara 10 s/d 30 menit setelah injeksi intraperitoneal dengan kadar yang rendah pada jaringan tumor. Data farmakodinamik mengindikasikan amifostine diberikan sesaat sebelum radiasi atau pemberian kemoterapi.⁹

2. Radioprotektor sebagai fungsi mitigasi

Penggunaan senyawa untuk mengurangi kerusakan (mitigasi) yang disebabkan oleh paparan radiasi sebelumnya menjadi salah satu pendekatan untuk mengurangi toksisitas. Strategi ini berbeda dengan radioprotektor klasik yang bekerja sebagai *radical scavenger* seperti amifostine. Salah satu obat yang kini sedang dikembangkan adalah palifermin. Palifermin adalah rekombinan dari *human keratinocyte growth factor*, sitokin dari *famili fibroblast growth factor*. Palifermin menstimulasi proliferasi selular dan diferensiasi pada berbagai jenis jaringan epitel termasuk mukosa GIT dan kelenjar liur. Dosis palifermin yang diberikan sekitar 60 mcg/kgBB per hari pada RCT fase III pasien dengan NHL yang menjalani transplantasi sumsum tulang yang diberikan *Total Body Irradiation* (TBI), hasilnya kejadian mukositis *grade* 4 pada yang diberikan palifermin dengan yang tidak adalah 20% vs 62% (p>0.001). Efek samping (toksisitas) yang dapat terjadi adalah eritema pada wajah.^{4,8}

3. Radioprotektor sebagai fungsi terapi

a) Sukralfat

Merupakan garam aluminium dari sukrosa, biasa digunakan untuk pengobatan peptik ulcer. Sukralfat menghasilkan lapisan yang melapisi jaringan yang luka dengan cara mengikat protein yang mengekspos pada sel yang rusak. Sukralfat juga menstimulasi produksi mukus, mitosis dan migrasi sel.

b) Benzydamine

Benzydamine termasuk kedalam golongan anti-inflamasi non-steroid yang juga memiliki kemampuan antimikroba, merupakan inhibitor kuat dari TNF- α . Ekspresi dari sitokin pro-inflamasi ini di upregulasi di jaringan mukosa daerah leher kepala pada dosis 20 Gy sebelum tanda ulserasi mukosa awal muncul. Kemampuan benzydamine mengurangi mukositis selama radiasi daerah kepala leher telah terbukti. Selain tujuan utama tadi, efek sekunder dari benzydamine adalah sinergitas dengan terapi nyeri pada rongga mulut terutama pada saat makan dan istirahat. Benzydamine terbukti mengurangi eritema mukosa dan ulserasi sebesar 30 %. Manfaat benzydamine terlihat pada saat dosis radiasi > 25 Gy.^{4,8}

Penggunaan *sensitizer* terhadap sel yang hipoksik

August Krogh telah memperkenalkan konsep batasan difusi oksigen sejak satu abad yang lalu yaitu untuk kapiler *single* sekitar radius 100-200 μm . dikenal secara fisiologis sebagai *Krogh cylinder*. Thomlinson dan Gray mengidentifikasi juga hal yang sama pada kanker paru dan menemukan sel yang nekrotik diluar radius 180 μm dari pembuluh darah, akibat kurangnya kadar O_2 sehingga terjadi hipoksia kronis atau hipoksia yang terjadi karena keterbatasan difusi.¹⁰

Oksigenasi jaringan bergantung kepada aliran darah kapiler. Sehingga sebuah tumor solid dapat bersifat tidak homogen dan mengandung fokus-fokus hipoksik, hal ini disebabkan karena perbedaan kecepatan pertumbuhan tumor dibandingkan dengan pertumbuhan kapiler untuk suplai darah.¹⁰ Sehingga semakin jauh sel dari kapiler maka sel akan semakin hipoksik, yang akan cenderung resisten terhadap radiasi. Oleh karena itu, diperlukan substansi kimia yang dapat mensensitisasi sel-sel yang hipoksik.

Radiosensitizer dapat meningkatkan respons jaringan kanker terhadap radiasi. Obat-obat ini bekerja

berdasarkan perbedaan kepekaan jaringan terhadap radiasi akibat perbedaan PH, status nutrisi dan derajat oksigenasi. Pemakaian obat-obatan yang kerjanya mirip dengan O_2 , yaitu senyawa-senyawa dengan afinitas elektron yang tinggi dapat meningkatkan kepekaan jaringan kanker terhadap radiasi. Obat-obatan tersebut berinteraksi dengan efek sinar radiasi melalui berbagai cara untuk memperbaiki respons seluler.^{4,8}

Senyawa yang *electron-affinic* dapat mengoksidasi radikal bebas akibat radiasi yang akan menyebabkan peningkatan kerusakan sel. Agen ini digunakan pada keadaan lingkungan mikro tumor yang hipoksik. Golongan 2-nitroimidazoles (prototipe : misonidazole) merupakan salah satu kelas dari senyawa ini yang menjadi aktif pada keadaan hipoksik. Etanidazole merupakan analog dari misonidazole dengan kelarutan yang lebih rendah dalam lemak sehingga sedikit menimbulkan efek samping neurotoksisitas. Nimorazole (5-nitroimidazole, memiliki kelas struktur yang sama dengan metronidazole), dari penelitian fase III yang dilakukan oleh DAHANCA, radiasi yang diberikan nimorazole dosis 1,2g/m² pada KSS laring dan pharing dibandingkan dengan yang tidak diberikan, terbukti signifikan secara statistik memperbaiki kontrol lokoregional (52% vs 33%), dengan p=0.006, tapi tidak untuk *overall survival*.

Terapi target

Terapi target adalah pengobatan yang memblok pertumbuhan sel-sel kanker dengan cara mempengaruhi molekul-molekul khusus yang menjadi sasaran, yang diperlukan untuk karsinogenesis dan pertumbuhan sel kanker. Beberapa target molekuler yang dapat dikombinasikan dengan kemoradiasi antara lain: ⁶ *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor, DNA repair inhibitors, Farnesyltransferase inhibitors, Angiogenesis inhibitors, Cyclooxygenase-2 inhibitors, Proteasome inhibitors, Apoptosis inducers, Gene or siRNA transfer*.

1. *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)*

EGFR dikenal juga dengan ErbB1, masuk kedalam famili ErbB dari reseptor tirosin kinase, termasuk juga ErbB2(HER2.neu). EGFR merupakan glikoprotein transmembran 170-kD dengan aktivitas intrinsik tirosin kinase. EGFR mengalami autophosphorilasi dan menginisiasi terjadinya transduksi signal dari

pembelahan sel, proliferasi, diferensiasi, vaskularisasi dan kematian sel. EGFR berperan penting dalam pertumbuhan tumor dan respon terhadap radiasi dan kemoterapi. Reseptor EGFR biasanya diekspresikan dalam level yang tinggi pada banyak keganasan, dan sering dihubungkan dengan agresifitas tumor, prognosis yang buruk dan resistensi tumor.

Blokade jalur yang di mediasi oleh EGFR meningkatkan sensitifitas sel tumor terhadap radiasi dan kemoterapi. Contoh anti EGFR antara lain adalah *nimotuzumab*, yang saat ini digunakan untuk karsinoma sel skuamosa pada kanker kepala leher. *Nimotuzumab* berikatan dengan EGFR, *signaling protein* yang secara normal mengontrol pembelahan sel. Pada keganasan reseptor tersebut terganggu menyebabkan pembelahan sel yang tidak terkontrol, antibodi monoklonal ini memblok EGFR dan menghentikan pembelahan sel yang tidak terkontrol tersebut. Anti EGFR lainnya yang sudah digunakan yaitu *cetuximab* untuk kanker kolon, *erlotinib*, *afatinib*, *brigatinib*, *icotinib* untuk kanker paru. *Cetuximab* bekerja pada domain ekstraseluler dengan menghambat formasi dimer sedangkan *gefitinib* dan *erlotinib* bekerja intraseluler pada tirosin kinase.

2. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

VEGF reseptor memegang peranan penting dalam integritas vaskular termasuk angiogenesis dan *endothelial cell survival* melalui aktivitas tirosin kinase. Ekspresi VEGF mengakibatkan proliferasi sel dengan menciptakan *vascular sprout* yang teroganisir ke kapiler. VEGF juga mempromosikan terjadinya angiogenesis melalui pembentukan jaring-jaring vaskular imatur yang hiperpermeable. Ekspresi VEGF meningkat mengikuti radiasi sebagai respons survival dari sel endotel vaskuler sehingga mendukung survival dari tumor.

Reseptor tirosin kinase dan EGFR secara partikular menyebabkan upregulasi dari VEGF sedangkan COX-2 inhibitor membatasi *up-regulasi* VEGF lewat prostaglandin. Radiasi dapat membatasi mobilisasi angiogenesis inhibitor seperti angiostatin, oleh karena itu mengkombinasikan radiasi dengan substansi yang menghambat vaskularisasi dapat merupakan sebuah langkah yang tepat.⁶ Contoh anti VEGF antara lain : *bevacizumab* (*avastin*), *ranibizumab* (*Lucentis*), *lapatinib* (*Tykerb*), *sunutinib* (*Sutent*), *Sorafenib* (*Nexavar*), *axitinib* dan *pazopanib*.⁶

3. Cyclooxygenase-2 (COX-2)

COX-2 bersifat non-fisiologis, di induksi dari berbagai stimulus inflamasi, mitogen dan karsinogen. Ekspresi COX-2 di up-regulasi pada banyak jenis tumor, termasuk colon, pankreas, prostat, lambung serta tumor kepala leher, dan dihubungkan dengan perilaku tumor yang lebih agresif, penurunan apoptosis, angiogenesis dan prognosa yang buruk pada pasien.⁶

Ekspresi yang selektif dan istimewa dari COX-2 ini pada tumor membuat enzim ini menjadi target potensial untuk terapi kanker. Inhibitor selektif COX-2 seperti celecoxib ataupun rofecoxib dilaporkan dapat meningkatkan respons tumor terhadap kemoterapi dan radiasi pada kanker kolon, payudara, paru dan prostat. Mekanisme peningkatan ini terjadi melalui peningkatan dan induksi apoptosis via *down-regulation* dari bcl-2 atau inaktivasi Akt. Sedangkan inhibisi dari neoangiogenesis tumor berkorelasi dengan penurunan produksi prostaglandin dari tumor.^{6,11}

Penggunaan COX-2 inhibitor jangka panjang dapat meningkatkan risiko terjadinya toksisitas kardiovaskular, namun tidak terbukti untuk penggunaan jangka pendek, sehingga penggunaannya dapat dipertimbangkan pada kondisi COX-2 diekspresikan berlebih, hal ini dapat diaplikasikan pada radioterapi karena inhibisi COX-2 tidak berefek pada produksi prostaglandin di jaringan sehat, sehingga membatasi toksisitas pada jaringan sehat.⁶

Kesimpulan

Terapi terhadap kanker semakin berkembang setiap saatnya. Untuk meningkatkan rasio terapeutik, dipergunakan modalitas kombinasi terapi radiasi dengan penggunaan substansi kimia yang dapat memodifikasi respons radiasi sebagai radiosensitizer, radioprotektor, sensitiser sel hipoksik dan terapi target. Beberapa jenis substansi tersebut telah menjadi standar dalam modalitas terapi kombinasi dengan radiasi, seperti kemoterapi dan radioprotektan amifostine. Beberapa diantaranya sudah mulai digunakan namun belum menjadi standar terapi. Penggunaan substansi kimia tersebut membutuhkan analisa yang cermat dan rasional bagi para klinisi. sehingga *outcome* yang dicapai akan lebih optimal dalam rangka kontrol lokal dan meningkatkan kualitas hidup dengan mempertimbangkan *survival* dengan biaya yang dapat dijangkau.

DAFTAR PUSTAKA

1. Edward C.Halperin, David E.Wazer, Carlos A.Perez. The Discipline of Radiation Oncology. Dalam : Carlos A.Perez, Luther W.Brady (ed.) Principles And Practice Of Radiation Oncology. Edisi ke-6. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.6-7
2. Murat Beyzadeoglu,Gokhan Oyzigit, Cuneyt Ebruli. Radiobiology. Dalam : Murat Beyzadeoglu,Gokhan Oyzigit, Cuneyt Ebruli (ed.)Basic Radiation Oncology. Edisi ke-1. New York: Springer; 2010. p.75-80
3. William H. McBride and H. Rodney Withers. Biologic Basis of Radiation Therapy. Dalam : Carlos A.Perez, Luther W.Brady (ed.)Principles And Practice Of Radiation Oncology. Edisi ke-6. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.78-80
4. David M.Brizel. Chemical Modifiers of Radiation Response. Dalam : Carlos A.Perez, Luther W.Brady (ed.) Principles And Practice Of Radiation Oncology. Edisi ke-6. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.611-18
5. Prakash Chinnaiyan, MD, George David Wilson,PhD, Paul M.Harari,MD. Radiotherapy And Chemotherapy. Dalam : Richard T. Hoppe, MD, FACR, FASTRO, Theodore Locke Phillips, MD, FACR, FASTRO , Mack Roach, III, MD, FACR (ed.)Leibel and PhillipsTextbook Of Radiation Oncology. Edisi ke-3. Philadelphia: Saunders; 2010. p.82-92
6. Hak Choy, Rob MacRae, Michael Story. Basic Concept of Chemotherapy and Irradiation Interaction Dalam: Carlos A.Perez, Luther W.Brady (ed.)Principles And Practice Of Radiation Oncology. Edisi ke-6. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.669-85
7. Christoper D.Wiley, James A.Bonner. Interaction of Chemotherapy and Radiation. Dalam: Leonard L. Gunderson, MD, MS, FASTRO, Joel E. Tepper, MD, FASTRO (ed.)Clinical Radiation Oncology. Edisi ke-3. Philadelphia: Saunders; 2012. p.65-75
8. Cameron J.Koch, PhD, Matthew B.Parliament, MD, J.Martin Brown, Dphil, Raul C.Urtasun, MD,FASTRO. Chemical Modifiers Of Radiation Response. Dalam : Richard T. Hoppe, MD, FACR, FASTRO, Theodore Locke Phillips, MD, FACR, FASTRO , Mack Roach, III, MD, FACR (ed.)Leibel and PhillipsTextbook Of Radiation Oncology. Edisi ke-3. Philadelphia: Saunders; 2010. p.55-65
9. Amifostine (Ethyol): pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in vivo. W. J. van der Vijgh, A. E. Korst.Eur J Cancer. 1996; 32A Suppl 4: S26–S30.
10. Rakesh K.Jain, Kevin R.Kozak. Molecular Pathophysiology of Tumors. Dalam : Carlos A.Perez, Luther W.Brady (ed.) Principles And Practice Of Radiation Oncology. Edisi ke-5. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.134
11. Daniel E.Furst, Robert W.Clrich, Shraddha Prakash. Drug Use To Treat Disease Of The Blood, Inflammation, Gout. In: Bertram G.Katzung, Susan B.Masters, Anthony J (eds.)Basic and Clinical Pharmacology. 12th ed. Unites States: McGraw-Hill; 2010. p.640



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

Tatalaksana Kanker Prostat

Annisa Febi Indarti, Sri Mutya Sekarutami

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

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima November 2014
- Disetujui Desember 2014

Alamat Korespondensi:

dr. Annisa Febi Indarti

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

E mail: Annisa.febi@gmail.com

Kanker prostat menempati peringkat kelima dari seluruh penyakit kanker tersering di dunia. Manajemen kanker prostat terdiri dari beberapa modalitas, yang dilakukan sebagai terapi tunggal maupun kombinasi dari beberapa modalitas. Suatu standar baru dalam tatalaksana kanker prostat saat ini adalah kombinasi radiasi dan terapi hormonal. Berbagai studi tentang kombinasi terapi telah menunjukkan hasil yang baik, dengan parameter objektif berupa angka kontrol lokal, kesintasan, metastasis jauh dan mortalitas. Namun, selain radiasi, terapi hormonal juga menimbulkan toksisitas yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Dalam makalah ini akan dijelaskan lebih lanjut mengenai tatalaksana kanker prostat dengan fokus pada terapi hormonal.

Kata kunci : kanker, prostat, tatalaksana, terapi, hormon, radioterapi.

Prostate cancer is the fifth most common cancer in the world. Management of therapy involves combined multimodality or single modality as the best course of therapy. Recent standart of management involves radiotherapy combined with hormonal therapy. A lot of studies regarding combination therapy had shown positive local control, survival, metastatic rates, and mortality result. Along with radiotherapy, hormonal therapy also attributes to certain toxicities that may impair patients' quality of life. This paper contains prostate cancer managemeny of therapy, focusing ini hormonal therapy.

Keywords: cancer, prostate, management, therapy, hormone, radiotherapy.

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Berdasarkan data WHO, prevalensi kanker prostat menempati posisi pertama di dunia dan angka insidensinya merupakan peringkat kelima dari seluruh jenis kanker di dunia.¹ Sekitar 95% pasien didiagnosa pada rentang usia 45 – 89 tahun (usia rerata 72 tahun). Insidens kanker prostat meningkat seiring pertambahan usia. Risiko yang dimiliki pria untuk menderita kanker prostat dalam seumur hidupnya mendekati 10%.¹⁻³

Prostat merupakan bagian dari sistem reproduksi pria, yang meliputi penis, prostat dan testikel. Prostat, sebagai kelenjar aksesorius terbesar pada pria, terletak tepat di bawah buli dan berada di sisi anterior dari rektum, berukuran sebesar buah kenari dan mengelilingi uretra pars prostatikum. Cairan seminalis yang dihasilkan prostat kaya akan kandungan *Prostate Specific Antigen* (PSA). Sel epitel prostat memproduksi

PSA, yang dalam keadaan normal nilainya adalah rendah. Pemeriksaan kadar PSA sangat bermanfaat dalam penapisan dan pemantauan tatalaksana kanker prostat.⁴

Prostat terdiri dari 4 zona, yaitu zona perifer, transisional, sentral dan fibromuskular anterior (stroma). Zona perifer adalah yang terbesar, dan 75% disusun oleh jaringan glandular. Zona ini mengelilingi regio apikal, lateral dan posterior dari prostat. Pada usia muda, zona perifer adalah bagian terbesar dari prostat, namun seiring bertambahnya usia, zona transisional membesar dan menempati porsi terbesar dalam kelenjar prostat.⁴

Etiologi dan faktor risiko

Penyebab kanker prostat sampai saat ini belum ditemukan, namun ada beberapa faktor risiko yang dikaitkan dengan kejadian kanker prostat

Faktor risiko tersebut, antara lain:^{1,4}

- a) Usia. Setelah usia 40, insidens kanker prostat sangat meningkat.
- b) Etnis. Angka kejadian kanker prostat lebih tinggi pada orang keturunan Asia dan pada orang berkulit hitam.
- c) Riwayat keluarga. Pria dengan ayah atau saudara laki-laki yang menderita kanker prostat memiliki risiko dua kali lipat untuk menderita kanker prostat.
- d) Diet dan gaya hidup. Diet tinggi lemak jenuh, daging merah, rendah serat, rendah konsumsi tomat dan produknya, rendah konsumsi ikan dan kedelai meningkatkan risiko kanker prostat. Hubungan kanker prostat dengan obesitas masih terus diteliti, berdasarkan kaitan obesitas dengan risiko keganasan dan kadar testosteron yang rendah. Frekuensi ejakulasi dikatakan memiliki peran protektif terhadap kanker prostat, tapi saat ini masih dalam tahap penelitian.
- e) Genetik. Studi-studi yang meneliti peran genetik dalam berkembangnya kanker prostat masih belum menemukan hasil yang konsisten. Beberapa gen yang sudah diteliti antara lain RNA-seL, *Macrophage-Scavenger Receptor-1* (MSR1), ELAC2/HPC2 dan kromosom 8Q24.
- f) Histopatologi. Jenis histopatologi terbanyak yang ditemukan pada kanker prostat adalah adenokarsinoma (>95%), empat persen adalah jenis sel transisional dan sisanya adalah karsinoma neuroendokrin (sel kecil) dan sarkoma.
- g) Lokasi. Sebagian besar (70%) kasus, kanker berasal dari zona perifer, 15 – 20% dari zona sentral dan 5 – 10% dari zona transisional. Akan tetapi, kanker prostat lebih sering ditemukan di beberapa zona dalam derajat histopatologi/*grading* yang berbeda-beda (multifokal).¹ Kedua karakteristik inilah yang menyulitkan tindakan kuratif definitif *Transurethral Resection of the Prostate* (TURP). Tumor yang berasal dari zona sentral biasanya bersifat lebih agresif dan cenderung menginvasi ke vesikula seminalis.

Pola penyebaran

Sel-sel kanker prostat menyebar melalui 3 cara: infiltrasi langsung, melalui pembuluh darah (hematogenik) dan melalui aliran limfatik (limfogenik).² Predileksi metastasis kanker prostat terbanyak adalah tulang, diikuti paru dan hepar.⁴ Lesi metastatik pada tulang umumnya

menunjukkan aktivitas yang osteoblastik. Kecenderungan metastasis ke tulang ini diasosiasikan dengan sifat sel kanker prostat yang bersifat osteomimetik, sehingga sel kanker prostat dapat berkembang dengan baik di tulang.⁵⁻⁷

Diagnosis

1. Tanda dan gejala klinis

Pada tahap awal, kanker prostat dapat bersifat asimtomatik. Kecurigaan yang mengarah ke kanker prostat biasanya berawal dari pemeriksaan colok dubur atau ditemukannya peningkatan nilai PSA pada pemeriksaan medis berkala.^{3,4}

Tanda dan gejala lanjut yang ditemukan antara lain: gangguan berkemih, nyeri saat ejakulasi, cairan semen yang bercampur darah (hematospermia) akibat invasi sel kanker ke vesikula seminalis, disfungsi ereksi, edema tungkai akibat penyebaran sel kanker ke Kelenjar Getah Bening (KGB), anoreksia, penurunan berat badan yang patologis, nyeri tulang, patah tulang patologis. Metastasis ke spinal bagian ekstradural dapat menimbulkan defisit neurologis seperti paraplegi dan inkontinensia.^{3,5}

Pemeriksaan klinis dan penunjang yang dapat dilakukan adalah:³⁻⁵

- a) Colok dubur.
- b) Pemeriksaan fisik lain, seperti pemeriksaan KGB lokal dan jauh, serta pemeriksaan neurologis yang berdasarkan keluhan.
- c) Pemeriksaan kadar PSA.
- d) Pemeriksaan Laboratorium: hematologi lengkap, urinalisis, tes fungsi ginjal, kadar fosfatase alkali.
- e) Pemeriksaan Ultrasonografi Transrektal (TRUS).
- f) Biopsi dengan TRUS-guided atau TURP.
- g) Bone scan.
- h) CT scan dan MRI.

Klasifikasi

Secara klinis, penting untuk menentukan stadium serta kelompok risiko dari kanker prostat. Sistem penentuan stadium yang umum dipakai saat ini adalah sistem TNM dan G (*grading*-histopatologi) dari American Joint Committee on Cancer (AJCC) edisi ke-7. Selain penentuan stadium, dalam penanganan kanker

prostat diperlukan penentuan risiko. Sistem klasifikasi yang banyak dipakai saat ini adalah menurut D'Amico.⁸ Klasifikasi menurut D'Amico ini awalnya dikembangkan untuk memperkirakan risiko rekurensi biokimia dalam penanganan kanker prostat, namun saat ini sistem ini telah dipakai secara luas sebagai prediksi progresi klinis

dan prognosis pada kanker prostat.⁸ Penentuan stadium dan klasifikasi risiko secara lengkap dapat dilihat pada tabel 1 sampai 4. Sementara itu, risiko keterlibatan kelenjar getah bening dan vesika seminalis secara mikroskopik dapat diprediksi berdasarkan formula Roach (tabel 5).³

Tabel 1. Stadium TNM kanker prostat.³

T	(Tumor)
Tx	Tumor primer tak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
T1	Tumor yang tidak tampak atau tidak dapat diraba, tidak terdeteksi pencitraan
T1a	Tumor ditemukan secara incidental secara histologis pada kurang dari sama dengan 5% jaringan yang terpotong.
T1b	Tumor ditemukan secara incidental secara histologis pada lebih dari 5% jaringan yang terpotong.
T1c	Tumor yang teridentifikasi dengan biopsi jarum (karena peningkatan PSA)
T2	Tumor terbatas dalam prostat*
T2a	Tumor melibatkan kurang dari sama dengan 50% dari 1 lobus
T2b	Tumor melibatkan lebih dari 50% dari 1 lobus.
T2c	Tumor melibatkan kedua lobus
T3	Tumor menembus kapsul prostat
T3a	Ekstensi ekstrakapsular (unilateral atau bilateral)
T3b	Tumor menginvasi vesikula seminalis
T4	Tumor terfiksasi atau menginvasi struktur organ sekitar selain vesikula seminalis, bladder neck, sfingter eksternal, rektum, muskulus levator dan atau dinding pelvis.
N	(Kelenjar getah bening/KGB)
Nx	KGB regional*** tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis KGB regional
N1	Metastasis pada lebih dari 1 KGB regional
M	(Metastasis jauh)
Mx	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Metastasis jauh
M1a	KGB di luar regional
M1b	Tulang
M1c	Organ lain selain tulang

Keterangan:

*Tumor yang ditemukan pada salah satu atau kedua lobus dengan biopsi jarum namun tidak teraba atau terlihat dengan pencitraan akan diklasifikasikan menjadi Stadium T1c

**Invasi pada apeks prostat atau kedalam (tapi tidak menembus) kapsul prostat diklasifikasikan menjadi T2, bukan T3.

***Kelenjar Getah Bening (KGB) regional adalah KGB pelvis yang terletak di bawah bifurkasio arteri iliaka komunis: pelvis, hipogastrik, obturator, iliaka (interna dan eksterna), sakral (presakral, lateral, promontorium). Kelenjar Getah Bening jauh adalah KGB yang terletak di luar pelvis: aorta (paraaorta, periaorta, lumbal), iliaka komunis, inguinal (superfisial dan profunda), supraklavikula, servikal, retroperitoneal).

Tabel 2. Skor Gleason.^{3,8}

Skor	Kriteria
Gx	Tidak dapat dinilai
GS ≤6	Berdiferensiasi baik (anaplasia ringan)
GS 7	Berdiferensiasi menengah (anaplasia moderat)
GS 8	Berdiferensiasi buruk atau tidak berdiferensiasi (anaplasia berat)

Tabel 3. Penentuan stadium kanker prostat.^{3,8}

Grup/Stadium	T	N	M	PSA	GS
I	1a-c	0	0	<10	≤6
	2a	0	0	<10	≤6
	1, 2a	0	0	x	x
IIA	1a-c	0	0	<20	7
	1a-c	0	0	10-20	≤6
	2a	0	0	<20	≤7
	2b	0	0	<20	≤7
	2b	0	0	x	X
IIB	2c	0	0	Berapapun	Berapapun
	1-2	0	0	≥20	Berapapun
	1-2	0	0	Berapapun	≥8
III	3a-b	0	0	Berapapun	Berapapun
IV	T4	0	0	Berapapun	Berapapun
	Any	1	0	Berapapun	Berapapun
	Any	Any	1	Berapapun	Berapapun

Tabel 4. Stratifikasi kelompok risiko kanker prostat.^{3,8}

Risiko	PSA	GS	T
Low-risk	≤10	≤6	T1-2a
Intermediate-risk	10 – 20	7	T2b
High-risk	≥20	8 – 10	T2c-3a

Tabel 6. Formula Roach.³

Risiko	Perhitungan
Keterlibatan vesika seminalis	PSA + [(GS – 6)x10]
Keterlibatan KGB	2/3 x PSA + [(GS – 6)x10]

Tatalaksana kanker prostat

Beberapa panduan penatalaksanaan kanker prostat yang umum digunakan adalah panduan menurut *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *European Association of Urology* (EAU) dan yang ada di Indonesia adalah panduan dari Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI). Manajemen kanker prostat terdiri dari beberapa modalitas, yang dilakukan sebagai terapi tunggal mau-

pun kombinasi dari beberapa modalitas. Berikut uraian singkat mengenai modalitas-modalitas tersebut.

1. Active monitoring/watchful waiting

Modalitas ini menerapkan pemantauan secara aktif dan seksama dari tumor prostat, sampai diperlukannya terapi yang lebih lanjut. Terapi kuratif maupun hormonal baru dilakukan jika timbul manifestasi klinis pada pasien (lokal atau sistemik). Pemantauan aktif

dilakukan dengan pemeriksaan klinis rutin, yaitu colok dubur, nilai PSA dan biopsi prostat. Indikasi dari pemilihan modalitas ini adalah:³

- a) Kanker prostat tahap awal yang masih terlokalisasi (T1-T2, N0, M0).
- b) T1a, tumor diferensiasi baik-sedang. Pada pasien usia muda dengan angka harapan hidup >10 tahun, dianjurkan menjalani reevaluasi rutin nilai PSA, TRUS dan biopsi prostat (*Level of Evidence/LOI: 2A*).]
- c) T1b – T2b, tumor diferensiasi baik-sedang. Asimtomatik dengan angka harapan hidup <10 tahun (*LOI: 2A*).
- d) T1b – T2b, tumor diferensiasi baik, terinformasi dengan baik, Gleason *Score* (GS) 2 – 4, angka harapan hidup 10 – 15 tahun.
- e) Pasien yang terinformasi dengan baik, kadar PSA tinggi, asimtomatik (*LOI: 3*).
- f) Semua pasien yang tidak mau mendapat efek samping dari modalitas terapi manapun.
- g) Kanker prostat tahap lokal lanjut (T3-T4).
- h) Asimtomatik, tumor diferensiasi baik – sedang, angka harapan hidup pendek (*LoI: 3*)
- i) Kanker prostat dengan metastasis (M1)Asimtomatik, bersedia melakukan *follow up* dengan rutin (*LoI: 4*)

2. Pembedahan

Prostatektomi radikal adalah prosedur pengangkatan seluruh kelenjar prostat beserta kedua vesikula seminalis. Prosedur ini dapat dilakukan secara retropubik, transperineal maupun laparoskopik. Teknik retropubik lebih populer, karena dapat sekaligus menilai KGB pelvik. Dalam berbagai panduan, prostatektomi radikal terutama dipilih pada kasus kanker prostat lokal. Indikasi pembedahan adalah pada kanker prostat Stadium T1b – T2, Nx – N0, M0 dan angka harapan hidup >10 tahun. Akan tetapi, berbagai studi masih terus dilakukan untuk mengetahui peranan bedah dalam tatalaksana kanker prostat lokal lanjut, terutama jika dikombinasikan dengan modalitas terapi lain (multimodalitas). Sampai saat ini, prostatektomi radikal bagi kasus kanker prostat lokal terbukti dapat meningkatkan kesintasan, terutama bila dibandingkan dengan terapi konservatif.^{4,5}

Secara umum, prostatektomi radikal dapat dilakukan pada kanker prostat lokal lanjut dengan nilai PSA <20 ng/ml, <cT3a, dan GS <8. Prostatektomi radikal harus disertai dengan limfadenektomi pelvis. Hal yang penting untuk disampaikan kepada pasien adalah

kemungkinan terapi ajuvan pasca operasi. Adanya keterlibatan KGB biasanya diikuti oleh progresivitas penyakit dan berdampak sistemik. Kebanyakan ahli urologi memilih untuk tidak melakukan tindakan pembedahan pada kasus tersebut.⁴

3. Radioterapi

Penggunaan klinis sinar radiasi energi tinggi membantu pengembangan onkologi radiasi sebagai modalitas utama dalam tatalaksana keganasan prostat dini maupun lanjut. Selain penetrasi sinar yang lebih dalam, pesawat linac mampu menghasilkan *beam*/berkas yang lebih tajam dan tegas sesuai dengan target radiasi. Hal ini memungkinkan pemberian dosis yang lebih tinggi pada tumor dengan efek samping pada jaringan sehat yang lebih minimal.³

Evolusi teknologi radioterapi juga terjadi pada dosimetri dan *treatment planning*. Teknik radiasi konvensional 2 Dimensi kini berkembang menjadi 3 *Dimensional – Conformal Radiotherapy* (3D-CRT), *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT) dan *Image-Guided Radiotherapy* (IGRT). Kelebihan dari teknik-teknik modern ini adalah kemampuan eskalasi dosis dan konformitas tinggi, yang meningkatkan kontrol lokal dan meminimalkan toksisitas pada jaringan sehat. Dengan demikian, diharapkan kepatuhan dan kualitas hidup pasien meningkat.³

Terapi radiasi menyebabkan toksisitas yang dapat timbul secara akut maupun lanjut serta dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Pasien harus terus dipantau secara cermat sebelum, selama dan sesudah radiasi supaya kualitas hidupnya dapat dipertahankan setinggi mungkin. Cara penentuan derajat keparahan toksisitas radiasi yang lazim digunakan adalah menurut Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Berbagai toksisitas klinis lanjut yang dapat terjadi pada pasien kanker prostat yang mendapat radiasi antara lain sistitis, hematuria, striktur uretra, inkontinensia urin, proktitis, diare kronik, obstruksi usus halus, dan sebagainya.³

4. Terapi lokal

Saat ini, terdapat beberapa metode terapi lokal yang berkembang, diantaranya :

a) Bedah beku/*cryosurgery*.

Prosedur ini menggunakan teknik pembekuan untuk merangsang kematian sel melalui beberapa mekanisme, antara lain:^{4,5}

- Dehidrasi mengakibatkan denaturasi protein.

- Ruptur direk membran sel karena pembentukan kristal-kristal es.
- Stasis vaskular dan mikrotrombus yang menyebabkan stagnasi sirkulasi mikro yang diikuti oleh iskemia.
- Apoptosis.

Pasien yang ideal untuk *cryosurgery* adalah pasien kanker prostat yang masih terlokalisir dan yang mengalami perluasan minimal ke luar prostat. Ukuran prostat sebaiknya <40 ml, nilai PSA <20 ng/ml, dan skor Gleason <7. Bila ukuran kelenjar prostat melebihi 40 ml, maka harus diperkecil melalui terapi hormon, untuk mempermudah penempatan *cryoprobe* di bawah arkus pubis.⁵

b) *High-Intensity Focused Ultrasound* (HIFU)

Terapi HIFU menggunakan efek mekanik dan termal melalui pemanasan sampai lebih dari 65°C, yang bertujuan untuk mematikan sel-sel tumor akibat nekrosis koagulatif. Sampai saat ini, belum cukup data mengenai angka keberhasilan dan kesintasan dari terapi ini. Terapi ini diindikasikan untuk pasien berusia tua (>70 tahun) dengan T1-T2, skor Gleason <7, nilai PSA <15 ng/ml dan volume prostat <40 ml. Salah satu efek samping tersering yang dilaporkan adalah retensi urin. Terapi HIFU dapat dilanjutkan atau bahkan berbarengan dilakukan bersama prosedur TURP. Sekitar 55 – 70% pasien mengeluhkan impotensi pasca tindakan HIFU.⁵

c) *Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation* (RITA)

Prosedur ablasi dengan radiofrekuensi ini menyebabkan destruksi jaringan prostat yang ireversibel akibat nekrosis koagulatif melalui pemanasan sampai 110°C. Studi awal menunjukkan bahwa terapi ini merupakan pilihan alternatif yang aman untuk kanker prostat yang masih lokal, terutama bagi pasien yang memiliki komorbid sehingga tidak dapat menjalani prosedur terapi utama lainnya. Jumlah studi yang masih sedikit mengenai terapi ini belum dapat memberikan hasil konklusif mengenai efektivitas serta keamanan dari terapi ini, sehingga belum digunakan secara luas.⁵

5. Terapi hormonal

Terapi hormonal pada kanker prostat disebut pula dengan terapi supresi androgen/ADT (*androgen deprivation therapy*). Terapi ini mulai dikenal pada awal tahun 1940an, dimana Huggins dan Hodges³ melaporkan efek klinis yang signifikan dari supresi androgen pada kanker prostat. Hal tersebut

menunjukkan adanya hubungan antara stimulasi androgen dengan pertumbuhan sel-sel kanker prostat. Supresi androgen dapat dicapai melalui tindakan pembedahan (orkiektomi) atau obat-obatan. Telah cukup banyak studi yang menunjukkan manfaat terapi ini dalam tatalaksana kanker prostat yang masih terlokalisir maupun lokal lanjut, rekurensi biokimia pasca prostatektomi radikal, serta metastasis ke kelenjar getah bening maupun metastasis jauh. Namun hingga saat ini, berbagai kontroversi masih berkembang dalam pelaksanaan terapi ini, antara lain waktu inisiasi ADT dan tatalaksana berbagai efek samping yang ditimbulkannya. Berikut uraian singkat mengenai beberapa jenis terapi hormonal:

a) Orkiektomi/kastrasi surgical

Prosedur ini dilakukan dengan mengangkat kedua testis, dimana hormon androgen (testosteron dan DHT) paling banyak dihasilkan. Terapi ini cukup sederhana, tidak memerlukan waktu yang lama dan hasilnya dapat segera dirasakan oleh pasien. Namun terapi ini bersifat ireversibel. Secara kosmetik, kantung testis yang kosong dapat diisi dengan silikon artifisial, namun efek samping lain akibat perubahan hormonal yang drastis seperti sterilitas/infertil, gangguan seksualitas, ginekomastia, pengurangan massa otot dan osteoporosis, maupun dampak psikologis yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien, menyebabkan prosedur ini tidak populer lagi.^{4,5}

b) Obat-obatan hormonal/kastrasi kimiawi

• *Estrogen*

Mekanisme penekanan androgen oleh estrogen adalah *down-regulation* dari sekresi Luteinizing Hormone (LHRH), inaktivasi androgen, supresi sel Leydig dan sifat sitotoksik terhadap epitel prostat (*in vitro*). Sediaan estrogen yang digunakan adalah *Diethylstilbestrol* (DES) dengan dosis yang biasa digunakan 5 mg/hari. Terapi dengan DES ini berhubungan dengan kejadian morbiditas dan mortalitas kardiovaskular yang cukup tinggi akibat metabolit trombogenik yang dihasilkan. Dengan penurunan dosis efektif sampai 1 mg/hari, efek samping kardiovaskular masih tetap lebih tinggi dibandingkan dengan kastrasi, sehingga DES tidak lagi lazim digunakan sebagai terapi hormonal bagi kanker prostat.⁵

• *LHRH Analog/Agonist*

Pada tahun 1972, Schally, dkk.¹¹ menemukan agonis dari LHRH. Analog dari LHRH ini memiliki efek kardiovaskular yang lebih rendah daripada DES. Pada

awal pemberian LHRH agonis, dapat timbul fenomena yang disebut *flare*, yang diakibatkan oleh lonjakan hormon androgen di awal terapi, berupa *hot flash*, gangguan berkemih, limfedema, gangguan seksualitas (disfungsi ereksi dan hilangnya libido), kompresi spinal, sampai kematian. Pada pasien dengan metastasis jauh, gejala-gejala metastatik dapat dirasakan memberat. Fenomena ini dapat diatasi dengan pemberian anti-androgen yang dapat menghambat efek dari lonjakan testosteron di masa awal pemberian agonis LHRH. LHRH analog tersedia dalam bentuk injeksi atau implan subkutan, yaitu leuprolide, goserelin, triptorelin dan histrelin, diberikan dalam jangka waktu setiap 1, 2 atau 3 bulan. Saat ini, analog LHRH merupakan terapi standar dalam terapi hormonal untuk kanker prostat. Pada dua minggu pertama pemberian terapi, biasanya disertai dengan anti-androgen untuk menekan fenomena *flare*.⁹

• LHRH Antagonist

Berbeda dengan agonis LHRH yang awalnya menstimulasi kelenjar pituitari, antagonis LHRH langsung berikatan secara kompetitif dengan reseptor LHRH di kelenjar pituitari. Efek yang ditimbulkan adalah penurunan secara cepat LH, FSH dan testosteron tanpa menimbulkan *flare*. Contoh preparatnya adalah *abarelix* dan *degarelix* yang diberikan dalam bentuk injeksi tiap bulan, dengan efek samping terbanyak adalah peradangan pada lokasi injeksi (kemerahan, nyeri, bengkak) serta peningkatan enzim-enzim hepar. Penggunaannya saat ini masih terbatas pada pasien kanker prostat dengan metastatis yang simptomatik. Data kesintasan dan keamanan jangka panjang belum tersedia.⁹

• Anti-androgen

Penggunaan anti-androgen terutama sebagai pencegah timbulnya fenomena *flare*. Anti-androgen biasa digunakan dalam kombinasi dengan agonis LHRH untuk meningkatkan efektivitasnya. Anti-androgen terbagi menjadi steroidal dan non-steroidal. Anti-androgen steroidal merupakan turunan dari hidroksiprogesteron, dapat menurunkan kadar testosteron, sehingga menimbulkan gangguan seksualitas. Obat-obatan yang termasuk anti-androgen steroidal adalah cyproteron asetat, megestrol asetat dan medroksiprogesteron asetat. Anti-androgen nonsteroidal tidak atau hanya sedikit menurunkan kadar testosteron, sehingga tidak menimbulkan gangguan seksualitas dan penurunan densitas tulang, yang dapat meningkatkan kepatuhan serta kualitas hidup pasien yang lebih baik. Termasuk dalam

golongan ini adalah *nilutamide* (300 mg/hari), *flutamide* (750 mg/hari) dan *bicalutamide* (150 mg/hari). Obat lain yang bersifat anti-androgen adalah *ketoconazole*. Selain menghambat androgen, obat ini juga menghambat produksi kortisol, sehingga pada pemberiannya perlu disertai kortikosteroid (misal hidrokortison) untuk mencegah efek samping karena rendahnya kadar kortisol tubuh. Hingga saat ini, penggunaan anti-androgen adalah sebagai kombinasi dengan agonis LHRH, karena hasil studi yang ada menunjukkan efektivitasnya sebagai terapi tunggal masih inferior dari agonis LHRH, terutama dalam angka rekurensi PSA dan kesintasan. Namun berbagai studi mengenai anti-androgen sebagai monoterapi dalam kanker prostat masih berlangsung sampai sekarang.^{10,11}

• Obat terbaru

Obat yang terbaru adalah *abiraterone*. Setelah kastrasi surgical maupun selama terapi dengan agonis LHRH, androgen masih dihasilkan dalam jumlah kecil oleh kelenjar adrenal maupun sel-sel kanker prostat itu sendiri. *Abiraterone* bekerja menghambat enzim CYP17 yang memperantarai produksi androgen tersebut. Penggunaannya harus disertai pemberian kortikosteroid. Saat ini penggunaan *abiraterone* masih sangat terbatas pada kanker prostat lanjut yang refrakter terhadap terapi hormonal yang ada.¹¹ Toksisitas yang dapat muncul, antara lain :

- ◊ Gangguan seksualitas: impotensi, penurunan libido, disfungsi ereksi
- ◊ Gejala vasomotor: *hot flash*
- ◊ Disfungsi endokrin dan sindrom metabolik: obesitas, hiperglikemia, hipertrigliseridemia
- ◊ Penurunan densitas mineral tulang, yang menyebabkan osteoporosis dan fraktur
- ◊ Gangguan kardiovaskular: penyakit jantung koroner, infark miokard

Kombinasi radioterapi dan terapi supresi androgen

Pemikiran dasar kombinasi radioterapi dan TSA (terapi supresi androgen) berawal dari percobaan pemberian TSA sebelum pembedahan. Pemberian TSA neoajuan ini memberi hasil positif berupa pengurangan volume prostat, *down-staging*, serta penurunan angka batas sayatan positif, namun tidak mempengaruhi kesintasan secara keseluruhan.¹²

Zietman dkk.,¹³ melakukan percobaan dengan model tumor Shionogi *in vivo* untuk mengetahui mekanisme

yang terjadi pada kombinasi radioterapi dengan TSA (dilakukan dengan orkiektomi), dimana dilakukan implanisasi tumor yang dipengaruhi oleh androgen – menyerupai kanker prostat – pada tikus. Tikus-tikus tersebut kemudian diberi radiasi, dengan atau tanpa orkiektomi. Hasil percobaan tersebut menunjukkan bahwa ablasi androgen meningkatkan respons tumor terhadap radiasi dengan adanya pengurangan dosis radioterapi yang dibutuhkan untuk kontrol 50% tumor (TCD 50). Orkiektomi yang dilakukan sebelum radiasi juga menunjukkan hasil yang terbaik dibandingkan dengan saat atau setelah radiasi. Banyaknya sel yang mati setelah ablasi androgen dianggap sebagai salah satu mekanisme yang menyebabkan meningkatnya respons tumor terhadap radiasi.¹³

Penelitian selanjutnya oleh Kaminski dkk.,³ menemukan adanya pemanjangan waktu penggandaan/*doubling time* pada sel-sel yang bertahan pada kelompok yang mendapat terapi hormonal neoajuan dan radiasi, yang mengakibatkan penurunan kecepatan pertumbuhan sel-sel tumor. Beberapa mekanisme dasar lain adalah efek radiosensitisasi yang ditimbulkan oleh ablasi androgen sehingga meningkatkan kontrol lokal, dan eradikasi sistemik dari mikrometastasis.

Adanya pengurangan massa tumor juga dianggap dapat meningkatkan oksigenasi dari sel-sel tumor yang hipoksik, karena penurunan tekanan interstisial yang kemudian meningkatkan aliran darah. Secara praktis, pengecilan massa tumor oleh pemberian terapi hormonal neoajuan dapat memperkecil lapangan radiasi, sehingga dosis yang diberikan dapat lebih tinggi tanpa menimbulkan cedera yang terlalu berat pada jaringan sehat. Teori lain adalah adanya peningkatan oksigenasi pada sel-sel kanker yang awalnya hipoksik, serta TSA dapat menginduksi apoptosis.¹²

Kombinasi radioterapi dan terapi hormonal pada kanker prostat risiko rendah-sedang

Berbagai penelitian menemukan bahwa tidak ada peran yang signifikan dari kombinasi terapi hormonal dengan radioterapi pada kanker prostat dengan risiko rendah. Studi RTOG 94-08 menguji dua kelompok pasien, satu yang mendapat terapi hormonal neoajuan selama 2 bulan dan konkomitan selama 2 bulan dengan radioterapi, serta kelompok yang lain hanya mendapat radioterapi saja. Pada evaluasi setelah 8 tahun, angka kesintasan keseluruhan dan yang spesifik penyakit pada

dua kelompok kanker prostat dengan risiko rendah yang mendapat perlakuan berbeda tersebut, tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Sementara D'Amico¹⁴, pada studi retrospektifnya yang meneliti pasien yang mendapat radiasi dengan atau tanpa terapi supresi androgen, menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dari angka kesintasan bebas relaps PSA pada kelompok pasien kanker prostat dengan risiko rendah. Data tersebut ditegaskan oleh Ciezki dkk.,¹⁰ dengan studi analisis retrospektifnya, yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok kanker prostat risiko rendah-sedang yang mendapat radiasi dengan atau tanpa terapi hormonal. Studi *The Trans-Tasman Radiation Oncology Group* (TROG) 96.01 menemukan bahwa penambahan terapi hormonal pada radioterapi memberikan manfaat pada kelompok yang mendapatkan terapi hormonal neoajuan selama 8 bulan sebelum radioterapi dibandingkan dengan kelompok yang mendapat terapi hormonal neoajuan selama 3 bulan dan kelompok yang tidak mendapat terapi hormonal.¹⁵

Kombinasi radioterapi dan terapi hormonal pada kanker prostat risiko tinggi

Dalam dekade terakhir ini, telah banyak studi yang menunjukkan manfaat dari terapi kombinasi radioterapi dan terapi hormonal pada kanker prostat, terutama pada kanker prostat risiko tinggi. Berbagai studi menunjukkan manfaat yang signifikan dari kombinasi radioterapi dengan terapi hormonal pada kelompok kanker prostat risiko tinggi. Parameter manfaat dari kombinasi tersebut adalah meningkatnya angka kontrol lokal dan kesintasan, serta penurunan rekurensi biokimia dan kejadian metastasis jauh.

Studi RTOG 8531 menilai dua kelompok, yang pertama hanya mendapat terapi radiasi saja, yang kedua mendapat radiasi dan terapi hormonal ajuvan (goserelin/agonis LHRH) yang diberikan sejak minggu terakhir sesi radiasi dan dilanjutkan sampai batas toleransi pasien atau saat penyakit dinilai progresif.¹⁵ Kriteria pasien adalah T3-T4 atau N1, dengan dosis radiasi yang diterima pasien adalah 44 – 50 Gy pada pelvis dan *booster* lokal 20 – 25 Gy. Selama waktu *follow-up* dengan rata-rata 4.5 tahun, didapatkan 84 % kelompok yang mendapat terapi kombinasi dan 71% kelompok yang hanya mendapat radiasi, bebas dari rekurensi lokal ($p < 0.0001$). Setelah 10 tahun, terdapat 10% peningkatan angka kesintasan secara keseluruhan

(*overall survival*) pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi ($p=0.002$), terutama pada kelompok dengan skor Gleason 7 – 10.¹⁶

Studi selanjutnya, oleh Pilepich dkk.,¹⁷ RTOG 8610 meneliti dua kelompok, yang pertama mendapat terapi hormonal neoajuan (goserelin + flutamide) 2 bulan sebelum dan selama radiasi, dan kelompok kontrol mendapat radiasi saja. Studi ini menunjukkan angka kontrol lokal yang lebih baik pada kelompok dengan terapi kombinasi, angka kegagalan 5 dan 8 tahun adalah 25% dan 37% untuk kelompok dengan terapi kombinasi, serta 36% dan 49% pada kelompok dengan radiasi saja ($p<0.002$).

Bolla dkk.,¹⁹ mengevaluasi pemberian terapi hormonal ajuvan jangka panjang selama masa *follow-up*, yang dibandingkan dengan *follow-up* tanpa pemberian terapi hormonal. Pada fase pertama, kedua kelompok mendapat perlakuan sama, yaitu *goserelin acetate* (analog LHRH) dan *cyproterone acetate* (150 mg/hari selama 1 bulan) sebelum dan selama radiasi, dilanjutkan dengan radiasi dengan dosis total 70 Gy (50 Gy pada pelvis dilanjutkan *booster* lokal sebanyak 20 Gy). Kemudian, kelompok yang diteliti melanjutkan terapi hormonal sampai 3 tahun. Kontrol lokal pada *follow-up* selama 45 bulan menunjukkan hasil yang cukup baik dari kelompok yang mendapat terapi hormonal ajuvan, yaitu 97 %, dibandingkan dengan kelompok kontrol sebesar 77%. Sementara angka kesintasan 5 tahun masing-masing 79% untuk kelompok dengan terapi hormonal ajuvan, dan 62% untuk kelompok kontrol.

Sementara Laverdiere dkk.,¹⁸ meneliti tiga kelompok, yaitu kelompok pertama mendapat radiasi saja, kelompok kedua mendapat terapi hormonal neoajuan (3 bulan) dan radiasi, serta kelompok ketiga mendapat terapi hormonal neoajuan dan radiasi, dilanjutkan dengan terapi hormonal ajuvan selama 10,5 bulan. Hasil yang signifikan didapatkan pada perbandingan antara kelompok pertama dan kelompok ketiga, dimana hasil yang lebih baik ditunjukkan oleh kelompok ketiga, yang mendapat kombinasi terapi hormonal neoajuan, radiasi dan terapi hormonal ajuvan.

Studi lain oleh Hanks dkk.,¹⁹ dalam RTOG 9202 (membandingkan dua kelompok yang masing-masing mendapat perlakuan sama berupa terapi hormonal (goserelin dan eulexin) selama 2 bulan sebelum dan selama radiasi. Kelompok kontrol tidak mendapat terapi

tambahan, sementara kelompok yang diteliti melanjutkan terapi hormonal dengan goserelin selama 24 bulan. Hasil yang signifikan tampak pada angka progresi lokal 6.2% vs 13%, *disease-free survival* 54% vs 34%, bebas metastasis jauh 11% vs 17%, dan kontrol biokimia 46% vs 21%, masing-masing untuk kelompok satu dan dua. Sementara angka kesintasan 5 tahun tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, yaitu 77% vs 80%.

Sejumlah studi selanjutnya menunjukkan bahwa kombinasi radiasi dan terapi hormonal ajuvan jangka panjang memberi peningkatan yang bermakna pada angka kesintasan. Hal ini menimbulkan pemikiran baru akan efek samping yang mungkin timbul pada pemberian terapi hormonal dalam jangka panjang.¹⁸

Bolla dkk.,¹⁹ dalam EORTC 22961 kemudian membandingkan pemberian terapi kombinasi radiasi dengan terapi hormonal ajuvan selama 6 bulan dan 36 bulan. Angka mortalitas setelah 6.4 tahun *follow-up* ternyata lebih tinggi pada kelompok yang mendapat terapi hormonal ajuvan selama 6 bulan. Sehingga peneliti mengajukan terapi kombinasi radiasi dengan terapi hormonal ajuvan jangka panjang sebagai standar baku emas tatalaksana kanker prostat risiko tinggi.

Kesimpulan

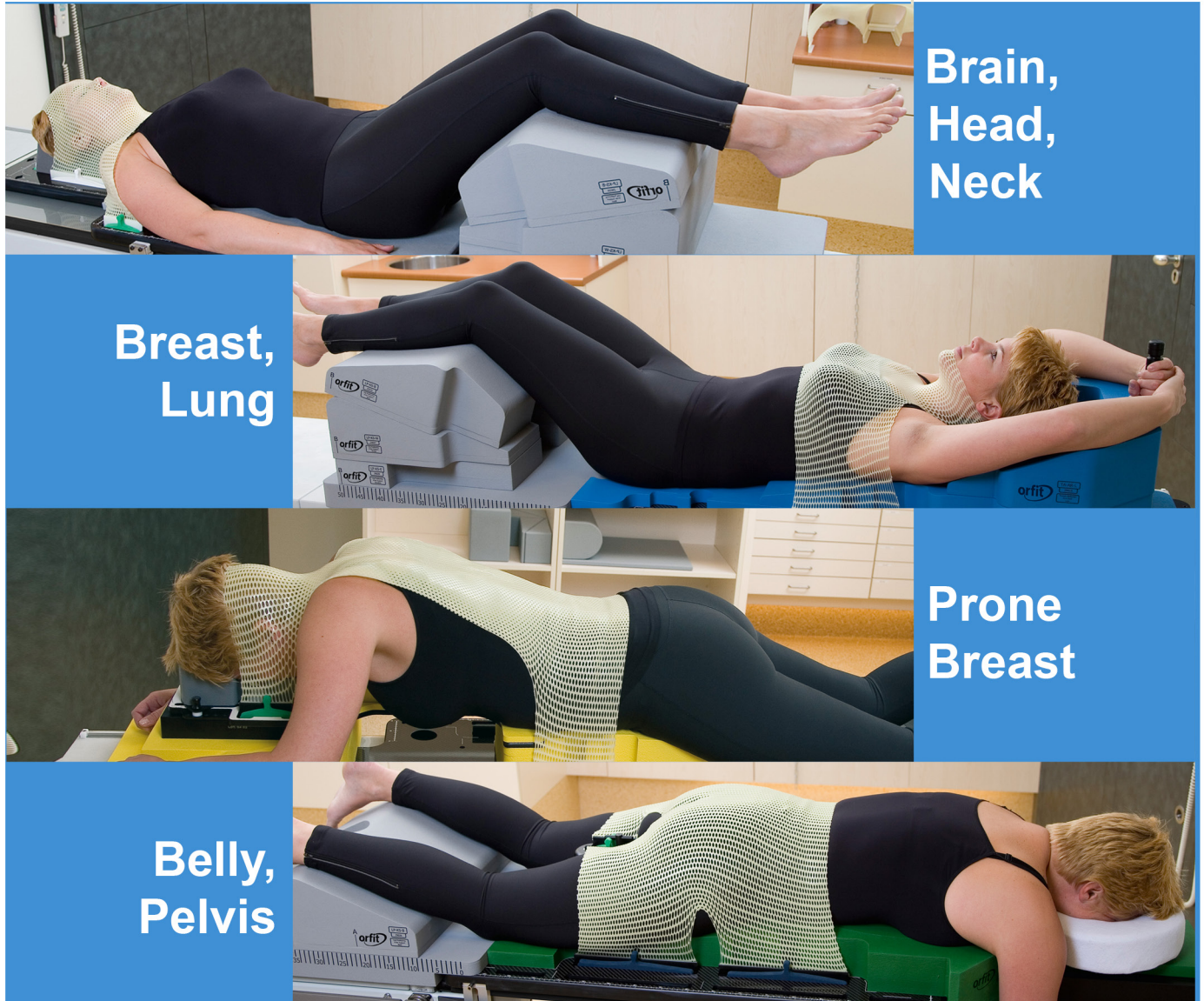
Suatu standar baru dalam tatalaksana kanker prostat saat ini adalah kombinasi radiasi dan terapi hormonal, terutama dipicu oleh studi awal tentang adanya ketergantungan pertumbuhan sel-sel kanker prostat terhadap hormon androgen. Berbagai studi tentang kombinasi terapi telah menunjukkan hasil yang baik, dengan parameter objektif berupa angka kontrol lokal, kesintasan, metastasis jauh dan mortalitas. Namun, selain radiasi, terapi hormonal juga menimbulkan toksisitas yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Melalui berbagai penelitian, didapat *therapeutic gain*, yaitu manfaat yang lebih besar daripada risiko, pada kelompok pasien kanker prostat risiko tinggi, dibandingkan dengan pada kelompok risiko rendah atau sedang. Hal yang belum konklusif dan masih terus diteliti hingga saat ini adalah waktu pemberian yang tepat dari terapi hormonal, apakah neoajuan, *concurrent*, ajuvan atau ketiganya yang memberi manfaat paling signifikan dalam tatalaksana kanker prostat, tanpa menimbulkan toksisitas berlebih yang tidak dapat ditoleransi oleh pasien.

Terapi kombinasi radiasi dan terapi hormonal adalah tatalaksana standar saat ini pada kanker prostat risiko tinggi (T3, PSA > 20 ng/mL, GS > 7). Regimen yang paling unggul adalah pemberian neoajuvan 2-3 bulan

sebelum radiasi, kemudian selama radiasi dengan dosis radiasi standar 50 Gy pada pelvis dilanjutkan *booster* lokal 20 Gy pada prostat, dilanjutkan dengan terapi hormonal ajuvan jangka panjang minimal 2 tahun.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organisation. World Cancer Factsheet. August 2012. Diambil dari: http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/product/CS_FS_WORLD_A4.pdf.
2. Ozyigit G, Beyzadeoglu M, Ebruli C. Genitourinary System Cancers: Prostate Cancer. In: Ozyigit G, Beyzadeoglu M, Ebruli C. Basic Radiation Oncology. Heidelberg: Springer; 2010. p.363-85.
3. Chung HT, Speight C, Roach M 3rd. Ch.63: Intermediate and High-Risk Prostate Cancer. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.1485-1502.
4. Zelefsky MJ, Eastham JA, Sartor OA, et al. Cancer of The Prostate. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Principles and Practice of Oncology, 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2008. p.1393-1452.
5. Chapple CR, Steers WD. Clinical Urologic Practice. In: Chapple CR, Steers WD. Practical Urology: Essential Principles and Practice. Heidelberg: Springer; 2011.
6. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic Patterns of Prostate Cancer: An Autopsy Study of 1,589 Patients. Hum Pathol 2000;31(5):578-83.
7. Koenenman KS, Yeung F, Chung LW. Osteomimetic Properties of Prostate Cancer Cells: A Hypothesis Supporting The Predilection of Prostate Cancer Metastasis and Growth in The Bone Environment. Prostate 1999;39(4):246-61.
8. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, et al. Mayo Clinic Validation of The D'Amico Risk Group Classification for Predicting Survival Following Radical Prostatectomy. J Urol 2008;179(4):1354-60.
9. Thompson IM. Flare Associated with LHRH Agonist Therapy. Rev Urol 001; 3(Suppl 3):S10-S14.
10. Milecki P, Martenka P, Antczak A, Kwias Z. Radiotherapy Combined with Hormonal Therapy in Prostate Cancer: The State of The Art. Cancer Manag Res. 2010;2: 243-53.
11. Perlmutter MA, Lepor H. Androgen Deprivation Therapy in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. Rev Urol 2008;10(suppl 1): 294-96.
12. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III Trial comparing Whole-Pelvic Vs Prostate-Only Radiotherapy and Neoadjuvant Vs Adjuvant Combined Androgen Suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. JCO 2003;21:1904-11.
13. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen Deprivation and Radiation Therapy: Sequencing Studies Using The Shionogi In Vivo Tumor System. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;38:1067-70.
14. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month Androgen Suppression plus Radiation Therapy Vs Radiation Therapy Alone for Patients with Clinically Localized Prostate Cancer: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2004;292:821-27.
15. Crook J, Ludgate C, Malone S, et al. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:15-23.
16. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of The Duration of Adjuvant Hormonal Therapy in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer Treated with Radiotherapy: A Secondary Analysis of RTOG 85-31. J Clin Oncol. 2009;27: 2137-43.
17. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesie JB, Sause W et al. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 86-10 of Androgen Deprivation Adjuvant to Definitive Radiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of The Prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50: 1243-52.
18. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P et al. Short-Term Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy and External-Beam Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Results of RTOG 8610. J Clin Oncol 2008;26: 585-91.
19. Marciscano AE, Hardee ME, Sanfilippo N. Review Article: Management of High-Risk Localised Prostate Cancer. Adv Urol 2012;2012:641-89.



The AIO SOLUTION is truly an all – in – One system with a head & neck immobilization system, lungboard, breastboard, abdominal system and belly & pelvic board in one single product



Contact Us :

Tel : 021-79180345 | Fax : 021-79180344 | Email : enquiries@indosopha.com



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

PERINEURAL SPREAD PADA KANKER KEPALA LEHER

Wahyudi Nurhidayat, H.M. Djakaria

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

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima November 2014
- Disetujui Desember 2014

Alamat Korespondensi:

dr. Wahyudi Nurhidayat

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

E mail: vanderwates@gmail.com

Penyebaran perineural/*Perineural spread* (PNS) tumor kepala dan leher adalah salah satu bentuk metastasis selain per hematogen dan limfogen. PNS tersering terjadi dengan arah *retrograde*, menuju ke sistem saraf pusat, namun dapat juga *antegrade* serta *skip lesions*. Saraf yang paling sering terlibat PNS pada daerah kepala dan leher adalah nervus fasialis (NC.VII) dan nervus maksilaris (V_2) serta nervus mandibularis (V_3) cabang nervus trigeminus (NC.V). PNS dapat menyebar dari nervus fasialis ke nervus trigeminus, dan sebaliknya, melalui nervus auriculotemporal atau nervus petrosus superfisial mayor (GSPN). PNS dapat *silent* atau asimtomatik secara klinis pada sekitar 30-45% pasien. PNS merupakan faktor yang memperburuk prognosis pasien kanker, karena meningkatkan angka rekurensi tiga kali lipat dan menurunkan 30% *5-years survival rate*, terutama pada pasien dengan tumor tipe karsinoma adenoid kistik. Pemeriksaan secara teliti pada lokasi-lokasi jalur persarafan PNS pada kepala dan leher perlu dilakukan. Oleh karena itu diperlukan kerja sama yang baik antara *radiologist* dan *radiation oncologist* dalam diagnosis dan tata laksana PNS.

Kata kunci : penyebaran perineural, metastasis, nervus trigeminus, nervus fasialis, kanker kepala leher, karsinoma adenoid kistik

Perineural spread tumor (PNS) of head and neck is a form of metastatic disease beside hematogenous and lymphatic dissemination. PNS most commonly occur in a retrograde direction, toward the central nervous system, but also can occur in an antegrade manner, even skip lesion. The most commonly involved nerves in PNS of the head and neck are the facial nerve (CN.VII) and the maxillary (V_2) and mandibular (V_3) division of the trigeminal nerve (NC.V). PNS may spread from the facial nerve toward the trigeminal nerve and vice versa, through auriculotemporal or great superficial petrous nerve (GSPN). PNS may silent or asymptomatic with normal nerve function at clinical examination up to 30-45% patients. PNS carries a grave prognosis, because it associated with a nearly threefold increase in local recurrence and approximately 30% decrease in 5-years survival rate, especially in adenoid cystic carcinoma (ACC). Precise identification in specific locations of PNS at head and neck region is needed. Therefore, good cooperation between radiologist and radiation oncologist are necessary in diagnosis and management of PNS.

Keywords: *perineural spread; metastatic, trigeminal nerve, facial nerve, head and neck*

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Tumor regio kepala dan leher dapat menyebar secara ekstensi langsung, hematogen atau limfogen serta penyebaran perineural/*perineural spread* (PNS).¹ PNS diartikan sebagai penyebaran dari tumor dengan menggunakan serabut saraf sebagai medianya.²⁻⁴ PNS biasanya *retrograde* menuju ke sistem saraf pusat,

namun dapat juga terjadi secara *antegrade*.⁵ Keberadaan PNS dianggap sebagai marker prognostik yang buruk.²⁻⁴ PNS dihubungkan dengan peningkatan rekurensi lokal hampir tiga kali lipat dan menurunkan sekitar 30% pada *5-years survival rate*.² Namun, sekitar 30-45% pasien dengan PNS dapat asimtomatik, dengan fungsi persarafan yang normal saat pemeriksaan fisik.² Jalur penyebaran PNS dapat diprediksi dengan

pengetahuan yang baik mengenai anatomi nervus kranialis. *Perineural Spread* paling baik dideteksi dengan pemeriksaan MRI karena kelebihanannya dalam imaging jaringan lunak dan lebih sedikit artefak, namun CT scan juga dapat membantu bila PNS telah melibatkan tulang dan rongga tengkorak.²

Definisi

1. Penyebaran Perineural/*Perineural Spread* (PNS)

PNS merujuk pada penyebaran dari tumor, baik ganas ataupun jinak melalui jalur serabut saraf, yang dapat mencapai jarak tertentu dari lesi primer.² Walaupun menggunakan istilah “peri” dalam perineural yang berarti tumor hanya menginfiltrasi dan menyebar melalui perineurium, fascia yang menyelubungi fesikel atau berkas serabut saraf, namun istilah ini secara umum diterima sebagai penyebaran tumor meliputi sebagian atau seluruh kompartemen dalam serabut saraf.^{2,3}

2. Invasi Perineural/*Perineural Invasion* (PNI)

PNI dibedakan dari PNS, yang diartikan sebagai infiltrasi tumor pada saraf di lokasi primer tumor tersebut.^{1,2} Lebih lanjut PNS dapat diartikan gambaran penyebaran tumor pada saraf yang dapat ditemukan secara makroskopik, baik dengan operasi ataupun melalui *imaging*, terutama MRI. Sedangkan PNI lebih bersifat mikroskopik, yang didapatkan dari hasil patologi anatomi (PA).³ PNI didapatkan pada kurang lebih 1% pada basal sel karsinoma (BCC), biasanya pada kasus kambuh atau kasus lanjut lokal (*locally advanced*). PNI juga didapatkan sekitar 2-15% pada karsinoma sel skuamosa (KSS), dimana sering berhubungan dengan keterlibatan KGB dan basis kranii.⁵

Patogenesis

Mekanisme PNS yang pasti masih belum jelas. Telah diketahui bahwa saraf memiliki barrier yang kuat terhadap invasi dan infiltrasi kanker, yaitu sawar darah-otak.^{1,2} Saluran limfe intraneural diduga menjadi jalur penyebaran, namun saat ini pendapat ini ditolak, karena tidak ada sel endotel di saluran limfe yang pernah ditemukan melapisi tumor perineural.²

Insidensi PNS sekitar 2,5 – 5,0%, dan dapat terjadi pada berbagai kanker kepala dan leher. Karsinoma adenoid kistik/*adenoid cystic carcinoma* (ACC) yang berasal dari kelenjar parotis adalah keganasan paling sering yang dihubungkan dengan PNS, mencapai 60%. Hal ini

dikaitkan dengan tingginya ekspresi *neural cell adhesion molecules* (N-CAM), yang terdeteksi pada sekitar 93% ACC dengan PNS. Namun pada prakteknya, PNS lebih sering terjadi pada kanker sel skuamosa (KSS), dimana juga ditemukan ekspresi N-CAM yang tinggi, sekitar 93%.^{2,3}

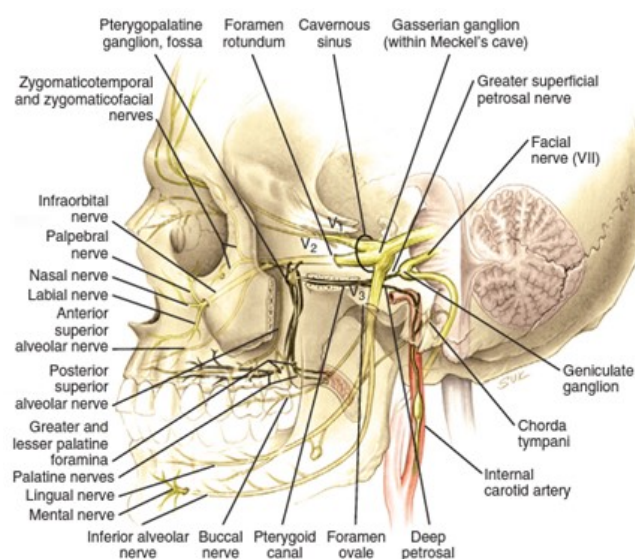
Reseptor neurotropin p57 juga dikaitkan dengan PNS. *Immunologic staining* yang kuat pada reseptor p57 telah ditunjukkan pada Desmoplastik Melanoma (DM) dan sebagian kecil pada ACC. Pada masa embriologi system saraf, terdapat interaksi antara *nerve growth factor* (NGF) dan reseptor p57 yang terdapat pada sel Schwann. Interaksi ini merangsang migrasi sel Schwann ke sepanjang serabut saraf. Diperkirakan mekanisme terkait seperti di atas berperan dalam PNI dan PNS.^{2,3}

Anatomi dan lokasi tersering *Perineural Spread*

Nervus trigeminus dan nervus fasialis merupakan nervus kranialis yang paling sering terlibat pada kanker kepala leher. Keterlibatan nervus kranialis berdasarkan letak anatomis tumor dapat dilihat pada tabel 1.

1. Nervus trigeminus (nervus V)

Nervus Trigeminus merupakan nervus kranialis terbesar. Nervus ini disebut nervus trigeminus, karena mempunyai tiga cabang yaitu nervus optalmikus, nervus maksilaris dan nervus mandibularis (Gambar 1).



Gambar 1. Anatomi nervus trigeminus.¹

Nervus trigeminus mengandung serabut sensoris maupun serabut motoris. Cabang-cabang tepinya membawa serabut parasimpatis dari nukleus Ediger Westphal,

nukleus nervus Intermedius dan nukleus nervus Glosso-pharyngeus di satu pihak dan serabut orthorasimpatis dari pihak lain.

a). Nervus oftalmikus

Saraf ini merupakan cabang pertama bersifat sensoris yang mempersarafi bulbus, glandula lacrimalis, konjunktiva, mukosa kavum nasi, kulit hidung, palpebra, dahi, kulit kepala. Membentang ke ventral di dinding sinus cavernosus lateral dibawah nervus okulomotorius (n.III) dan trokhlearis (n.IV). Nervus oftalmikus menerima serabut simpatis dari pleksus karotikus internus serta memberikan cabang ramus tentorii/ meningeus. Sebelum memasuki fissura orbitalis superior bercabang menjadi nervus lakrimalis, nervus frontalis, dan nervus nasolakrimalis.^{1,4}

b). Nervus maksilaris

Nervus maksilaris berasal dari ganglion trigeminal divisi kedua, berjalan ke depan pada dinding lateral sinus kavernosus di bawah Nervus VI, dan meninggalkan basis kranii melalui foramen rotundum dan memasuki bagian superior dari fossa pterygopalatina (PPF). Sesudah memutar sisi lateral processus orbitalis dari os platina, nervus maksilaris memasuki orbital melalui fissura orbitalis inferior (FOI). Berjalan ke depan pada sulkus infraorbitalis pada dasar orbital dan berubah nama menjadi nervus infraorbita. Selanjutnya nervus infraorbita memasuki kanalis dan keluar pada pipi melalui foramen infraorbitalis untuk mempersarafi kulit palpebral inferior, kulit sisi hidung dan pipi, bibir atas dan mukosa bibir atas dan pipi.^{1,4}

c). Nervus mandibularis

Cabang ini merupakan divisi yang terbesar. Dibentuk pada fossa infratemporal tepat di bawah foramen ovale oleh gabungan *motor root* NCV dengan *sensory root* V₃. Meninggalkan rongga tengkorak melalui foramen ovale dan langsung terbagi menjadi beberapa cabang, yaitu:^{1,4}

- nervus alveolaris inferior yang terutama merupakan saraf sensoris. Nervus ini memasuki foramen mandibularis untuk mempersarafi gigi sebelum masuk ke wajah sebagai nervus mentalis. Saraf ini memiliki satu cabang motorik, nervus milohioideus, yang mempersarafi musculus milohioideus dan bagian anterior musculus digastrikus, nervus lingualis terletak dekat mandibular tepat di belakang molar ketiga dan berjalan ke depan untuk mempersarafi lidah. Saraf ini bersatu dengan korda timpani yang membawa serabut indera pengecap

pada dua pertiga anterior lidah dan serabut parasimpatis sekretomotoris menuju glandula salivarius submandibularis dan sublingualis. Saraf ini bersinaps di ganglion submandibularis yang melekat pada nervus lingualis.

- Nervus auriculotemporalis membawa serabut sensoris menuju sisi kulit kepala. Selain itu saraf ini juga membawa serabut parasimpatis sekretomotorik, yang bersinaps di ganglion otikum, menuju ke glandula parotis.
- Nervus bukalis membawa serabut sensoris dari wajah. Terdapat cabang muskularis menuju otot-otot pengunyah, diantaranya nervus temporalis profunda yang mempersarafi musculus temporalis.

2. Nervus fasialis (nervus VII)

Nervus fasialis sebenarnya terdiri dari serabut motorik, tetapi dalam perjalanannya ke tepi, nervus intermedius bergabung dengannya. Nervus intermedius tersusun oleh serabut sekretomotorik untuk glandula salivarius dan serabut yang menghantarkan impuls pengecap dari 2/3 bagian deran lidah. Nervus fasialis merupakan saraf kranial yang mempersarafi otot ekspresi wajah dan menerima sensorik dari lidah, dalam perjalanannya bekerja sama dengan nervus kranialis yang lain, karena itu dimasukkan ke dalam *mix cranial nerve*.^{1,4}

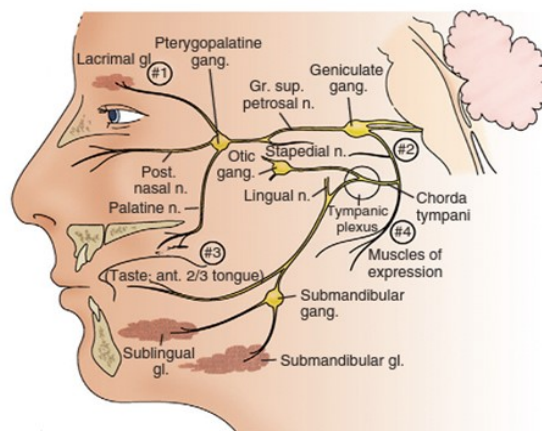
Serabut motorik nervus fasialis bersama-sama dengan nervus intermedius dan nervus vestibulokoklearis memasuki meatus akustikus internus untuk meneruskan perjalanannya di dalam os petrosus (kanalis fasialis). Nervus fasialis keluar dari os. petrosus kembali dan tiba di kavum timpani. Kemudian turun dan sedikit membelok ke belakang dan keluar dari tulang tengkorak melalui foramen stilomatoideus. Dari foramen ini, nervus fasialis bercabang menjadi nervus auricularis posterior dan cabang ke otot stilomastoideus sebelum masuk ke glandula parotis. Di dalam glandula parotis nervus fasialis terbagi menjadi lima jalur percabangannya, yakni temporal, servikal, bukal, zygomatic dan marginal mandibularis.^{1,4}

Nervus fasialis bergabung dengan ganglion genikulatum, yang merupakan induk dari serabut penghantar impuls pengecap, yang dinamakan korda timpani. Cabang-cabang persarafannya yang menuju ke batang otak adalah nervus intermedius, di samping itu ganglion tersebut memberikan cabang-cabang kepada

ganglion lain yang menghantarkan impuls sekretomotorik.⁴

Os petrosus yang dilewati nervus fasialis dinamakan kanalis fasialis. Nervus fasialis memberikan cabang untuk musculus stapedius dan menerima percabangan dari korda timpani. Melalui kanalikulus anterior nervus fasialis keluar dari tulang tengkorak dan tiba di bawah musculus pterigoideus lateral, korda timpani menggabungkan diri pada nervus lingualis yang merupakan cabang dari nervus mandibularis.^{1,4}

Terdapat interkoneksi antara nervus trigeminus dengan nervus fasialis (Gambar 2), yaitu terdapat pada *Greater superior petrosal nerve* (GSPN), yang keluar dari ganglion genikulatum (NC.VII), kemudian bergabung dengan nervus vidianus menuju ke ganglion pterigopalatina (n.V). Kedua adalah korda timpani yang menggabungkan diri pada nervus lingualis yang merupakan cabang dari nervus mandibularis.^{1,4}



Gambar 2. Interkoneksi nervus trigeminus dan nervus fasialis pada greater superior petrosal nerve (GSPN).⁴

Manifestasi klinis

Tanda dan gejala tersering yang berhubungan dengan PNS adalah nyeri, parestesia, mati rasa, kesemutan dan kelemahan atau atrofi otot-otot yang diinervasi oleh saraf dengan PNS. Gejala yang lainnya adalah paralisis nervus fasialis (NC.VII), yang sering salah didiagnosis sebagai *Bell's palsy* atau neuralgia trigeminal. *Bell's palsy* menurut definisinya, adalah kelemahan unilateral yang melibatkan seluruh cabang dari nervus fasialis, maksimal 3 minggu dari onset dengan penyembuhan bertahap selama sekitar 6 bulan. Adanya keterlibatan cabang tertentu dari nervus fasialis, progresif dan kambuh-kambuhan merupakan indikator adanya penyebab lainnya, sehingga diagnosis PNS perlu dipikirkan.³ Bila terjadi PNS dengan keterlibatan nervus fasialis (NC.VII) dan nervus mandibularis (NC.V₃) akan ditandai dengan adanya gejala paralisis otot-otot ekspresi wajah dan kelemahan otot mastikator.²⁻⁴

Meskipun secara mikroskopik, PNI memiliki tanda dan gejala yang hampir sama dengan PNS. Namun pada pasien yang telah menunjukkan adanya gejala klinis atau defisit neurologis, adanya keterlibatan PNS lebih dipikirkan, apalagi bila gejala klinis tersebut lebih luas dari lesi primer yang seharusnya⁴. Walaupun tanda dan gejala di atas dikaitkan dengan PNS, sekitar 30-45% dengan PNS tidak menunjukkan gejala spesifik atau bahkan asimtomatik.²⁻⁴

Diagnosis dan gambaran pencitraan

Gambaran PNS terbaik diperoleh dari MRI dengan kontras, karena menampilkan jaringan lunak dengan lebih baik dan lebih sedikit artefak dibandingkan

Tabel 1. Lokasi area dan saraf yang terlibat, serta lokasi tumor yang potensial.³

Area yang terlibat	Saraf yang terlibat	Lokasi tumor potensial
Apeks orbita, fissura orbitalis superior, sinus kavernosus	V1	Orbt, kulit sekitarnya, sinus etmoid dan frontalis, glandula lakrimalis
Fossa pterigoplatina, foramen rotundum, sinus kavernosus	V2	Maksila, alatum, nasofaring, <i>midface</i>
Foramen ovale, sinus kavernosus	V3	Spatium mastikator, spatium parafaring, nasofaring, triangular retromolar, mandibula, mukosa sekitar, glandula parotis, wajah bagian bawah
Nervus intratemporal VII	VII	Glandula parotis, tulang temporal, kanalis auditorius eksterna, kulit kepala sekitar
Vidian kanal, fossa pterigoplatine, greater petrosal nerve, deep petrosal nerve	Vidian	Nasofaring, glandula lakrimalis, area yang dipersarafi V2, VII

dengan CT scan. *Multiplanar imaging* sangat penting untuk mengevaluasi secara menyeluruh basis kranii. Potongan koronal dapat memberikan gambaran nervus mandibularis (V₃) keluar dari foramen ovale dan segmen mastoid nervus intratemporal cabang dari nervus fasialis (CNVII).²⁻⁴

Nemzek et al melaporkan bahwa sensitifitas MRI dapat mendeteksi PNS mencapai 95%, namun spesifisitasnya hanya 65%. MRI dengan teknik *fat-suppression* pada sekuens paska kontras akan memberikan gambaran PNS yang lebih baik. Walaupun dengan MRI, teknik yang inadkuat (atau artefak, adanya pergerakan pasien, dan lain-lain) dapat menyebabkan gambaran PNS menjadi kurang jelas sehingga tidak terdiagnosis.⁶

Gambaran CT scan juga dapat membantu menegaskan diagnosis PNS. CT scan dapat memberikan gambaran struktur tulang dan akses pada foramen serta adanya destruksi tulang, yang menjadi salah satu penanda adanya PNS. Penggunaan teknik yang tepat, dapat mendeteksi PNS pada sebagian besar kasus.⁴

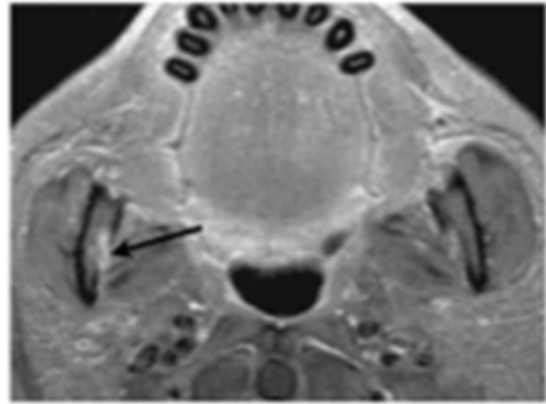
PNS dapat mengganggu *blood-nerve barrier* dan mengakibatkan peningkatan permeabilitas kapiler endoneural. Hal ini menyebabkan kebocoran dan akumulasi agen kontras beryodium ataupun kontras paramagnetik, sehingga tampak penyangatan pada jalur saraf dengan PNS (sebelum tampak adanya pembesaran diameter saraf). Biasanya gambaran ini memang tampak lebih jelas pada gambaran MRI dibandingkan dengan CT scan.^{2,6}

1. Gambaran primer

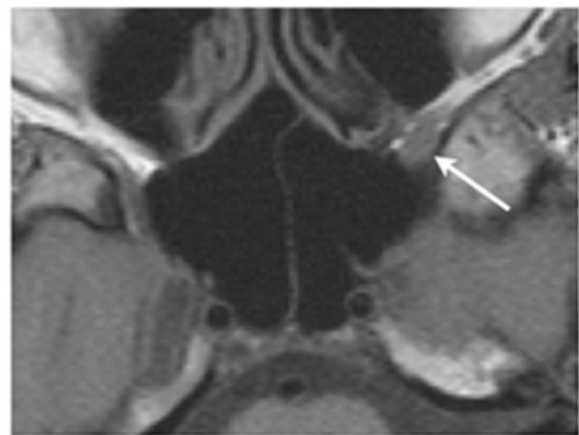
Contrast-enhanced T1 Weighted MRI dengan *fat suppressed* dipakai secara luas untuk memperjelas gambaran penyangatan tumor yang menginfiltrasi saraf dengan menimalisir sinyal di sekitar saraf tersebut (gambar 3).⁷ Namun, ketika pemilihan teknik dengan frekuensi *fat suppression* digunakan, akan menyebabkan mudahnya timbul artefak terutama pada sekitar sinus spenoid, yang dapat mengaburkan gambaran foramen pada basis kranii.²

Seiring proliferasi sel tumor pada perineural, ukuran diameter saraf akan bertambah. Hal ini akan mengakibatkan obliterasi jaringan lemak perineural pada muara foramina atau pada fosa pterigopalatina (PPF), yang akan dapat dinilai dengan CT scan atau MRI *non-fat suppressed* (Gambar 4).^{7,10} Peningkatan ukuran

diameter saraf lebih lanjut akan menyebabkan erosi atau bahkan destruksi foramina pada basis kranii, yang dapat dinilai dengan baik pada CT scan *bone window*.²



Gambar 3. Gambaran MRI T1 WI fat suppressed dengan kontras pada potongan aksial yang menunjukkan penebalan dan penyangatan nervus alveolaris inferior tepat sebelum masuk foramen mandibular.⁷



Gambar 4. Potongan aksial MRI T1-WI yang menunjukkan hilangnya jaringan lemak yang normalnya ada pada fosa pterigopalatina kiri, yang disebabkan PNS n. maksilaris.⁷

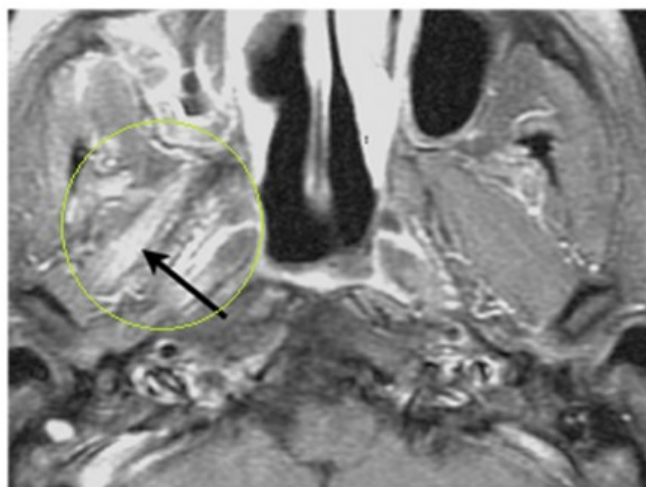
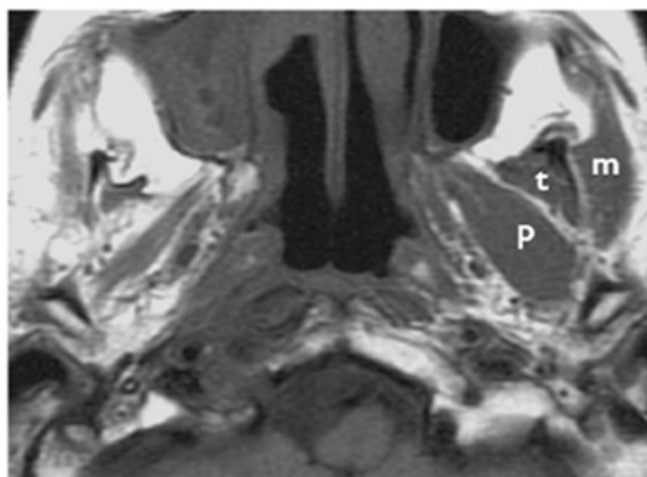
Tidak jarang juga, saraf yang diinvasi tumor dapat tampak berukuran normal, seiring dengan perjalanannya pada saluran tulang di basis kranii, namun kemudian tampak sebagai pembesaran makroskopik pada sisi sebelah dalam foramen. Fenomena ini diyakini sebagai gambaran munculnya kembali PNS yang berkelanjutan untuk “menyeberangi” saluran tulang yang sempit daripada dianggap sebagai *skip lesion* seperti yang diduga sebelumnya, yaitu penyebaran melalui pembuluh getah bening perineural.⁹

Penjalaran sentripetal sepanjang cabang-cabang nervus trigeminus akhirnya membawa tumor menuju ke *ganglion Gasserian* pada *Meckel Cave* dan sebagian kecil berlanjut ke segmen sisterna nervus trigeminus.²

2. Gambaran sekunder

PNS pada saraf motorik dapat menyebabkan atrofi pada otot yang dipersarafinya. Percobaan pada binatang menunjukkan bahwa denervasi selama 4 minggu akan menyebabkan penurunan relatif cairan intraseluler dan peningkatan relatif cairan ekstraseluler, walaupun total jumlah cairan pada jaringan tidak berubah.¹⁰ Ditemukan pula peningkatan perfusi pada otot tersebut, yang seiring berjalannya waktu akhirnya terjadi atrofi otot dan digantikan dengan infiltrasi lemak.²

Pada fase akut-subakut (1-20 bulan), MRI potongan T2-WI menunjukkan sinyal hiperintens pada otot yang oedem. Hal ini dikarenakan pada potongan T2, cairan ekstraseluler relatif lebih banyak dari pada cairan intraseluler. Selain itu, tampak juga peningkatan penyangatan kontras pada otot ini, yang disebabkan adanya kebocoran dan akumulasi kontras di ruangan ekstraseluler.²⁻⁴



Gambar 5. Gambaran atrofi otot-otot mastikator karena denervasi syaraf.. Potongan aksial MRI T1 WI, pasien dengan PNS pada nervus mandibularis dekstra, yang tampak sebagai atrofi otot-otot mastikator kanan, yang bila dibandingkan dengan otot pterigoid (p), temporalis (t).²

Pada fase kronis (lebih dari 20 bulan), sudah ada atrofi otot, dengan sinyal hiperintens pada MRI T1 dan *fast spin echo* T2-WI karena adanya penggantian massa lemak pada otot. Namun kondisi ini perlu dibedakan dengan infiltrasi langsung tumor primer pada otot, yang tampak sebagai peningkatan massa pada otot yang terlibat. Sedangkan pada atrofi otot karena PNS, massa otot akan berkurang dan digantikan dengan lemak. Sinyal hiperintens pada otot yang atrofi juga akan lebih homogen dengan intensitas yang lebih tinggi daripada infiltrasi langsung tumor pada otot.²⁻⁴

Atrofi otot karena PNS sering terlihat pada otot-otot mastikator, yang dipersarafi oleh nervus mandibularis (V₃) dan pada lidah, yang dipersarafi oleh nervus hipoglosus (NCXII). Penurunan fungsi nervus hipoglosus akan mengakibatkan atrofi dan infiltrasi lemak pada lidah ipsilateral (gambar 5), yang dapat terlihat jatuh ke posterior pada pasien dengan posisi *supine* di potongan aksial. Lebih jarang, penurunan fungsi nervus fasialis dapat menyebabkan sinyal T2 hiperintens dan penyangatan kontras pada otot-otot ekspresi wajah yang kecil.²⁻⁴

Diagnosis banding

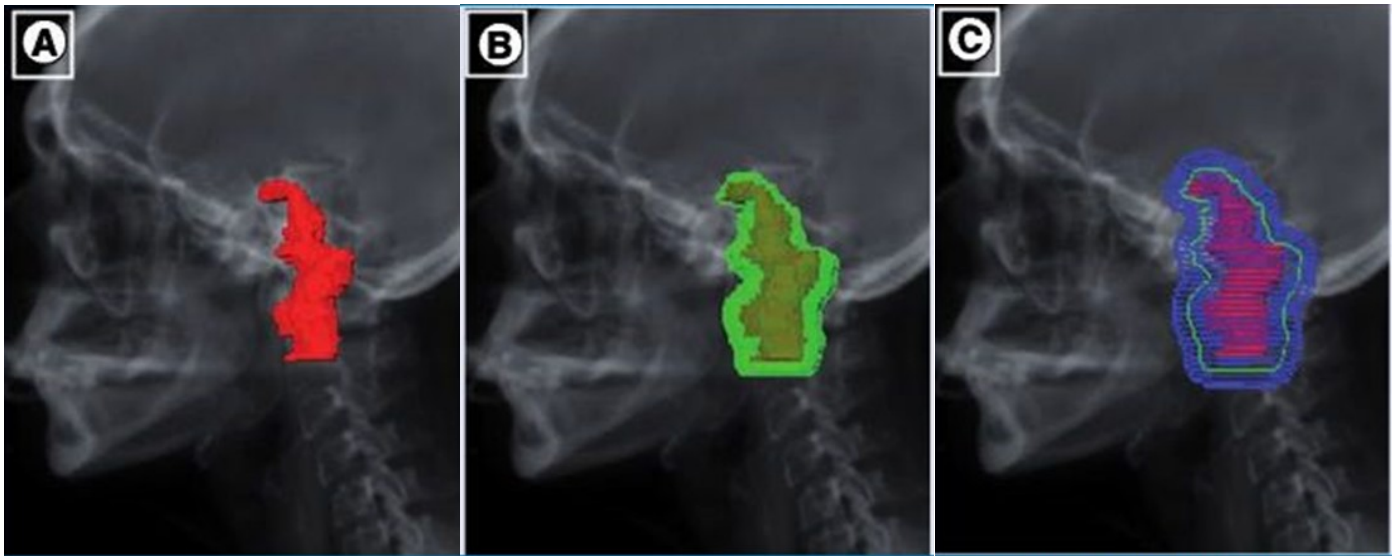
Pembesaran dan penyangatan pada nervus kranialis bukanlah tanda spesifik PNS. Perlu dipikirkan diagnosis bandingnya, yaitu tumor primer saraf (misalnya schwannoma), infeksi jamur yang berat seperti aspergillosis atau mukormikosis (pada pasien dengan imunokompromised yang berat) dan *meningeal inflammatory disorders* seperti sarkoidosis atau histiositosis. Riwayat perjalanan klinis dan *Image-guided* FNAB pada jaringan lunak yang abnormal atau pada nervus kranialis yang diduga terlibat dapat digunakan untuk menyingkirkan diagnosis banding tersebut.²⁻⁴

Tatalaksana

Belum ada kesepakatan dan bukti nyata pada dosis radiasi yang optimal dalam terapi PNI dan PNS. Namun demikian, merujuk kepada prinsip radiobiologi dasar dapat ditentukan dosis radiasi, fraksinasi dan lama waktu pengobatan. Dimana ditemukan adanya bukti secara makroskopik dari PNS, baik dari operasi ataupun pencitraan, maka dimasukkan ke dalam GTV dengan dosis antara 66-70 Gy dalam 1,8-2 Gy per fraksi. Untuk terapi adjuvan pada daerah risiko

tinggi sebaran mikroskopik tumor atau batas sayatan yang positif, maka direkomendasikan dosis antara 60-66 Gy dalam 1,8-2 Gy per fraksi. Dosis 50-60 Gy dalam 1,8-2 Gy per fraksi diindikasikan untuk volume mikroskopik (elektif) pada tumor primer ataupun paska operasi. Dosis 50 Gy juga diindikasikan pada proximal saraf yang terlibat dengan batas sayatan bebas tumor. Total waktu pengobatan sebaiknya juga jangan terlalu panjang. Penentuan volum target radioterapi idealnya berdasarkan kepada risiko kekambuhan dan pola kegagalan terapi pada kasus sebelumnya.¹¹

Pada kasus ACC, maka CTV perlu memasukkan jalur persarafan menuju ke basis kranii. Target penyinaran yang lebih proksimal (misalnya sampai dengan ke batang otak) diperlukan pada tumor yang makroskopik atau batas sayatan yang positif pada basis kranii dan foramen. Pertimbangan lainnya adalah adanya letak saraf yang berdekatan, bergabung atau pada percabangan, yang juga dapat memungkinkan penyebaran PNS secara *antegrade*.¹¹ Pada gambar 6 dapat dilihat contoh target volum pada ACC dengan PNS pada nervus fasialis.



Gambar 9. GTV, CTV dan PTV pada ACC dengan PNS pada nervus fasialis.¹¹

Kesimpulan

PNS sering terjadi pada KSS dan ACC, namun juga bisa terjadi pada keganasan kepala dan leher yang lain. PNS memperburuk prognosis pasien kanker, dan dapat mengubah perencanaan pengobatan, seperti penambahan lapangan operasi dan atau radiasi. CT scan dan MRI dapat bermanfaat untuk menegakkan diagnosis PNS, namun MRI adalah modalitas terpilih karena dapat memberikan gambaran jaringan lunak yang lebih baik.

Gambaran PNS dapat berupa penyngatan pada jalur syaraf dengan PNS, obliterasi jaringan lemak perineural pada muara foramina dan erosi atau bahkan destruksi foramina pada fase akut-subakut. Pada fase kronis, sudah ada atrofi otot, dengan sinyal hiperintens karena adanya penggantian massa lemak pada otot.

Lokasi tersering PNS adalah pada nervus trigeminus (NC.V) dan nervus fasialis (NC.VII). Dengan pengetahuan dan pemahaman yang lengkap tentang anatomi nervus kranialis, lokasi potensial PNS dapat diprediksi berdasarkan lokasi tumor primernya. Walaupun demikian, pasien dengan PNS dapat asimtomatik atau menunjukkan hasil yang normal pada pemeriksaan klinis. Oleh karenanya, sangat penting bagi dokter, baik *radiologis* ataupun *radiation oncologis* untuk dapat menegakkan diagnosis PNS dengan tepat dan memberikan tata laksana yang terbaik bagi pasien keganasan kepala dan leher dengan PNS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Caldemeyer KS, Mathews VP, Righi PD, Smith RR. Imaging Features and Clinical Significance of Perineural Spread or Extension of Head and Neck Tumors. *Radiographics* 1998;18(1):97-110
2. Ong CK, Chong VFH. Imaging of Perineural Spread in Head and Neck Tumors. *Cancer Imaging* 2010;10(1A): S92-S98
3. Johnston M, Yu E, Kim J. Perineural Invasion and Spread in Head and Neck Cancer. *Expert Rev. Anti-cancer Ther* 2012;12(3):359-71
4. Som PM, Curtis HD. Chapter 14: Perineural Tumor Spread Associated with Head and Neck Malignancies. In: *Head and Neck Imaging 5^{ed}*. Missouri: Elsevier Mosby; 2010. p.1021-49.
5. Adam CC, Thomas B, Bingham JL. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma With Perineural Invasion: a Case Report and Review of the Literature. *Cutis* 2014; 93(3):141-44
6. Nemzek WR, Hecht S, Gandour-Edward R, Donald P, McKennan K. Perineural Spread of Head and Neck Tumors: How Accurate is MRI. *ANJR Am J. Neuroradiol* 1998;19(4):701-6
7. Chang PC, Fischbein NJ, McCalmont TH, Kashani-Shabet M, Zettersen EM, Liu AY, et al.. Perineural Spread of Malignant of Head and Neck: Clinical and Imaging Features. *AJNR Am J. Neuroradiol* 2004;25: 5-11
8. Curtin HD. Detection of Perineural Spread: Fat Suppressed Versus No Fat Suppressed. *Am J. Neuroradiol* 2004;25: 1-3
9. Maroldi R, Farina D, Borgeshi A, Marconi A, Gatti E. Perineural Tumor Spread. *Neuroimag Clin N Am* 2008;18:413-29
10. Chong VF. Imaging the Cranial Nerves in Cancer. *Cancer Imaging* 2004; Supp 4:S1-5
11. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology, 5^{ed}. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

TATALAKSANA RADIOTERAPI KANKER ENDOMETRIUM DENGAN FOKUS PADA STADIUM DINI

Kartika Erida Brohet, Irwan Ramli

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima November 2014
- Disetujui Desember 2014

Alamat Korespondensi:

dr. Kartika Erida Brohet

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

E mail: brohetkartika@gmail.com

Abstrak / Abstract

Kanker endometrium merupakan keganasan ginekologi terbanyak pada wanita di dunia, dan kedua terbanyak di Indonesia. Oleh karena sebagian besar kanker endometrium ditemukan pada stadium dini (I-II), maka terapi utamanya adalah dengan pembedahan. Pemilihan terapi adjuvan yang tepat akan memperbaiki kontrol lokal, sedapat mungkin harus meminimalisasi toksisitas akibat efek samping yang mungkin terjadi, dan harus dilakukan kasus per kasus berdasarkan stadium dan faktor risiko pasien. Oleh karena itu, pengetahuan mengenai dasar pemilihan terapi dan tekniknya akan dibahas dalam makalah ini, dengan fokus utama pada radioterapi.

Kata kunci : kanker, endometrium, stadium dini, radioterapi, adjuvan.

Endometrial cancer is the most common gynecological malignancy in the world, and second most common in Indonesia. Most patients with endometrial cancer were diagnosed in early stages (I-II), so they were mostly treated with surgery. Choosing the best adjuvant therapy may improve local control, minimize toxicity, and must be reviewed case per case according to patient's stadium and risk factors. Due to this condition, knowledge regarding basic principles of therapy and its technique will be reviewed in this paper, with its main focus in radiotherapy.

Keywords: cancer, endometrium, early stage, radiotherapy, adjuvant.

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Kanker endometrium adalah transformasi ganas dari stroma endometrium dan atau kelenjar endometrium yang ditandai dengan membran inti sel yang ireguler, nukleus atipikal, aktivitas mitosis yang meningkat, hilangnya pola atau gambaran normal kelenjar, serta ukuran sel yang ireguler.¹ Uterus merupakan organ fibromuskular, yang terletak di pelvis, di antara rektum dan buli.^{2,3} Rerata ukuran uterus pada orang dewasa adalah panjang 8 cm, lebar 5 cm, dan tebal 2,5 cm.

Ketebalan lapisan endometrium bervariasi selama siklus menstruasi, tapi pada akhir menstruasi ketebalannya sekitar 2- 3 mm. Dinding uterus disusun oleh miometrium, yang terdiri dari serat otot polos.^{2,3} Pembuluh darah utama yang memperlirasi uterus adalah arteri uterine, yang memasuki uterus pada isthmus

setelah bersilangan dengan ureter. Drainase limfatik korpus uteri terutama ke kelenjar getah bening obturator, iliaka interna, dan iliaka eksterna. Aliran limfatik dari fundus mengiringi arteri ovarika dan drainasinya adalah ke kelenjar getah bening para aorta.³

Menurut data World Health Cancer (WHO) tahun 2012, kanker endometrium merupakan kanker peringkat keenam terbanyak yang diderita wanita Indonesia, dengan insidens 6.475 kasus (4%).^{4,5} Di dunia, insidens kanker endometrium menempati peringkat kelima tertinggi kanker pada wanita, yaitu sebanyak 319.605 kasus (4,8%).⁴

Walaupun kanker ini umumnya menyerang wanita usia pasca menopause, tetapi ada juga sebagian kecil pasien (5-30%) yang didiagnosis pada usia < 30 tahun.⁴

Jumlah kematian yang disebabkan oleh kanker endometrium pada tahun 2011 adalah sebanyak 8.120.⁴

Etiologi dan faktor risiko

Etiologi kanker endometrium belum diketahui secara pasti, tetapi terdapat beberapa faktor risiko yang berhubungan. Faktor risiko utama adalah ketidakseimbangan hormon estrogen. Kadar estrogen yang tinggi dalam sirkulasi dan kadar progesteron yang rendah menyebabkan efek mitogenik dari estrogen tidak diimbangi dengan efek inhibisi dari progesteron.^{2,4}

Faktor risiko lainnya adalah nuliparitas, akibat siklus menstruasi yang anovulatoir, obesitas, wanita dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) di atas 25 kg/m² risiko terkena kanker endometriunya meningkat dua kali lipat, dan menjadi 3 kali lipat pada wanita dengan IMT lebih dari 30 kg/m².^{4,5,6} Diabetes mellitus Tipe-2 dan hipertensi juga meningkatkan risiko kanker endometrium. Seringkali dua faktor risiko ini dianggap berhubungan dengan kanker endometrium secara sekunder, yaitu akibat obesitas yang melatar belakangnya, akan tetapi terdapat data yang menunjukkan kedua faktor risiko ini ternyata secara independen mempengaruhinya.

Penggunaan terapi sulih hormon dan kontrasepsi oral sangat meningkatkan risiko kanker endometrium (Risiko Relatif atau RR 10-20), tetapi jika dikombinasi malah memiliki efek protektif (RR 0,3-0,5).⁴ Penggunaan tamoxifen pada pasien kanker payudara juga dihubungkan dengan peningkatan risiko seseorang terkena kanker endometrium. Faktor predisposisi genetik yang diturunkan, terutama pada pasien *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) menyumbang 5% dari seluruh kasus kanker endometrium. Mutasi pada 4 gen “*mismatch repair*” yaitu hMLH1, hMSH2, hMSH6, atau hPMS2 telah diidentifikasi pada pasien sindroma Lynch. Angka keterlibatan segmen uterus bagian bawah yang berhubungan dengan pasien kanker dengan HNPCC cukup tinggi.^{4,6}

Histopatologi

Jenis histopatologi kanker endometrium tersering adalah adenokarsinoma. Adenokarsinoma endometrium dibagi menjadi 2 tipe berdasarkan gambaran morfologi, patogenesis dan prognosisnya. Kedua tipe tersebut adalah adenokarsinoma endometrium Tipe 1 dan Tipe 2.^{7,8,9}

a) Adenokarsinoma endometrium Tipe 1

Merupakan tipe kanker endometrium yang paling sering ditemukan (80-95% dari semua karsinoma endometrium). Pada umumnya, kanker jenis ini timbul akibat hiperplasia endometrium. Gambaran morfologi histopatologi tipe ini menunjukkan adanya fokus hiperplasia di dalam karsinoma. Adenokarsinoma endometrium Tipe 1 memiliki diferensiasi yang baik serta sulit untuk dibedakan dengan kelenjar endometrium normal. Kanker tipe ini tidak menginvasi sampai bagian dalam miometrium dan prognosisnya baik.^{7,8,9}

b) Adenokarsinoma endometrium Tipe 2

Adenokarsinoma endometrium tipe ini lebih jarang muncul (10-15% dari seluruh kasus kanker endometrium) dan tidak ada hubungannya dengan hiperplasia. Penderita kanker tipe ini biasanya lebih tua dari penderita Tipe 1 dan diferensiasinya buruk.^{7,8,9} Tipe ini juga tidak ada hubungannya dengan estrogen. Tingkatan atau *grading* histopatologinya juga lebih tinggi. Jenis tumor yang termasuk dalam tipe ini adalah serosa, sel jernih (*clear cell*), musinosum, serta tidak berdiferensiasi. Jenis lainnya yang relatif lebih sering muncul adalah skuamosa, transisional dan jenis lainnya yang sangat jarang. Jenis serosa dan sel jernih merupakan kanker endometrium Tipe 2 yang paling sering muncul pada wanita usia tua dengan endometrium yang atrofi.⁴ Prognosis pasien dengan karsinoma serosa dan sel jernih lebih buruk dibandingkan Tipe 1.^{7,8,9}

Diagnosis dan penentuan stadium

Pemeriksaan patologi anatomi merupakan baku emas penentuan diagnosis kanker endometrium.² Namun, sebelum dilakukan pemeriksaan patologi anatomi, perlu dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang mendukung penentuan diagnosis. Pada anamnesis dan pemeriksaan fisik harus diperhatikan ukuran dari uterus, keterlibatan dari leher rahim dan vagina, asites, dan pembesaran KGB daerah pelvis atau inguinal.

Biopsi aspirasi endometrium merupakan langkah pertama yang dapat diterima dalam mengevaluasi pasien dengan perdarahan uteri abnormal atau yang dicurigai mengalami proses patologis pada endometriunya. Akurasi diagnostik dari biopsi endometrium yang dilakukan di poli rawat jalan adalah sebesar 90-98% jika dibandingkan dengan hasil temuan dilatasi kuretasi (D&C) atau histerektomi.² Jika dicurigai adanya lesi

patologis pada serviks, maka dilakukan kuretase endoserviks pada saat biopsi endometrium.² Tes pap merupakan uji diagnostik yang tidak dapat diandalkan, karena hanya 30-50% pasien dengan kanker endometrium yang memiliki hasil tes pap abnormal.²

Histeroskopi dan D&C dilakukan jika terjadi stenosis serviks, perdarahan yang berulang setelah biopsi endometrium memberikan hasil negatif, atau jika spesimen yang didapatkan kurang adekuat untuk menjelaskan perdarahan abnormal.² Ultrasonografi transvaginal dapat berguna membantu biopsi endometrium. Ketebalan endometrium lebih dari 4 mm yang terlihat dari USG membutuhkan evaluasi lebih lanjut.²

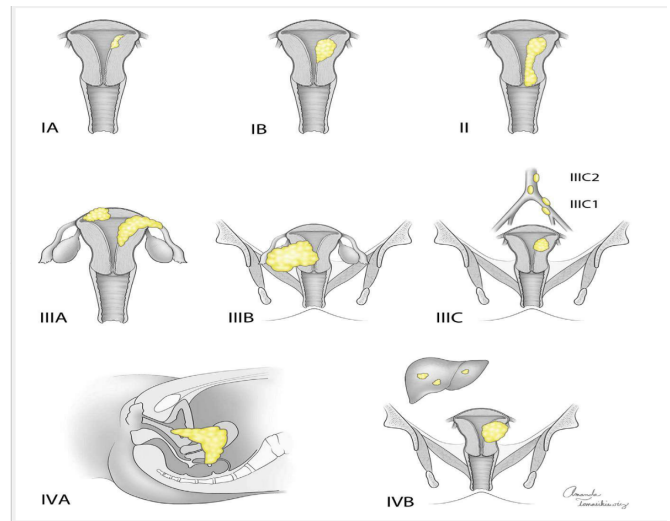
Menurut pedoman French National Cancer Institute (FNCI), penentuan stadium dilakukan berdasarkan pemeriksaan klinis dan pencitraan, termasuk MRI. Jika MRI dikontraindikasikan, maka CT-Scan abdomen pelvis dan USG pelvis dapat dipertimbangkan. PET-CT dapat dipertimbangkan jika diduga stadiumnya III-IV. Antigen Ca-125 tidak termasuk bagian dari proses penentuan stadium, akan tetapi dapat dipertimbangkan apabila dicurigai Stadium III-IV.¹⁰ Kadar Ca-125 pada serum juga bermanfaat dalam pertimbangan pemilihan jenis operasi. Kadar Ca-125 pre operasi > 40 U/ml bisa menjadi indikasi untuk limfadenektomi paraaorta dan seluruh pelvis pada saat penentuan stadium berdasarkan operasi, tanpa adanya bukti metastasis.² Menurut pedoman European Society for Medical Oncology (ESMO), evaluasi prabedah yang harus dilakukan adalah :foto thoraks, USG transvagina, pemeriksaan darah lengkap, fungsi hati dan ginjal. Pemeriksaan CT-Scan abdomen diindikasikan untuk mendeteksi penyebaran ekstrapelvis. Pemeriksaan MRI kontras paling baik untuk mendeteksi keterlibatan serviks.¹¹

Stadium

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) menyarankan penggunaan pembedahan sebagai cara menentukan stadium karsinoma korpus uteri. Penentuan stadium dengan cara ini juga dapat mengenali faktor prediktor yang dapat memprediksi prognosis 5 tahun pasien dengan lebih baik dan menentukan terapi ajuvan terbaik bagi pasien.

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

curigakan dengan eksplorasi pelvis dan abdominal, histerektomi radikal, salpingooforektomi bilateral dan diseksi KGB pelvis dan paraaorta bilateral.⁴ Uterus diperiksa untuk menentukan ukuran tumor, kedalaman invasi miometrium, stroma servikal dan ekstensi glangular. Semua KGB pelvis dan paraaorta yang mencurigakan harus diperiksa patologinya.^{4,12} Penentuan stadium dapat dilihat pada Tabel 1,2 serta Gambar 1.



Gambar 1. Ilustrasi penentuan stadium kanker endometrium.²

Radioterapi

Radioterapi memegang peranan penting dalam tatalaksana kanker endometrium. Radioterapi seringkali digunakan sebagai terapi ajuvan pasca pembedahan atau sebagai terapi definitif untuk pasien yang inoperabel secara medis atau yang mengalami rekurensi lokal. Teknik radioterapi yang diberikan mencakup brakiterapi dan atau radiasi eksterna.

Dalam beberapa tahun terakhir, cukup banyak studi yang membandingkan keunggulan masing-masing teknik. Karena sebagian besar pasien kanker endometrium terdiagnosa pada stadium dini, maka terapi utamanya adalah dengan pembedahan dan radioterapi sebagai ajuvan. Maka dari itu, studi yang telah dilakukan paling sering terkait peran radioterapi sebagai ajuvan pasca operasi dan karya ilmiah ini akan lebih menitikberatkan peran radiasi pada keadaan tersebut.

Pada pasien pasca bedah, pilihan tatalaksananya adalah observasi, brakiterapi intravaginal, dan radiasi eksterna pelvis.^{13,14} Beberapa uji klinis telah

Tabel 1. Perbandingan penentuan stadium kanker endometrium berdasarkan FIGO tahun 1988 dan 2009.⁴

Stadium (1988)	Stadium (2009)	Deskripsi
I	I	Tumor terbatas pada endometrium.
I A-B	I A	Tumor menginvasi <50% ketebalan endometrium.
I C	I B	Tumor menginvasi >50% ketebalan endometrium.
II	II	Tumor menginvasi stroma jaringan pengikat serviks tapi tidak meluas keluar uterus
II A	-	Keterlibatan endoserviks saja
II B	-	Invasi stroma serviks
III	III	Penyebaran lokal dan atau regional tumor
III A	III A	Invasi tunika serosa dan atau adneksa
III B	III B	Metastasis ke vagina atau parametrium
III C	III C	Metastasis ke KGB pelvis dan atau paraaorta
-	III C1	Metastasis ke KGB pelvis
-	III C2	Metastasis ke KGB paraaorta dengan atau keterlibatan KGB Pelvis
IV A	IV A	Invasi mukosa buli dan atau rectum
IV B	IV B	Metastasis jauh, termasuk intraabdomen dan atau KGB inguinal

Keterangan : hasil pemeriksaan sitologi peritoneum harus dilaporkan bersama dengan stadium, akan tetapi berdasarkan pedoman FIGO tahun 2009 sitologi positif tidak mempengaruhi penentuan stadium. Pada pedoman FIGO tahun 1988, sitologi positif masuk kategori Stadium IIA.⁴

Tabel 2. Pembagian derajat keganasan histopatologi kanker endometrium.²

Derajat Keganasan	Deskripsi
Derajat 1	Diferensiasi baik, pola pertumbuhan padat atau nonskuamosa atau nonmorula jumlahnya $\leq 5\%$
Derajat 2	Diferensiasi menengah, pola pertumbuhan padat atau nonskuamosa atau nonmorula jumlahnya 6-50%
Derajat 3	Diferensiasi buruk, pola pertumbuhan padat atau nonskuamosa atau nonmorula jumlahnya >50%

menggunakan klasifikasi stadium dan stratifikasi risiko terbaru FIGO tahun 2009, tetapi beberapa masih ada yang menggunakan pedoman tahun 1988.¹⁵ Klasifikasi stadium serta derajat keganasan telah dijabarkan sebelumnya pada Tabel 1 dan Tabel 2, sedangkan stratifikasi risiko berdasarkan FIGO tahun 2009 dibagi lagi seperti di bawah ini.¹⁵

- Risiko rendah : Stadium IA Derajat 1-2.
- Risiko menengah: Stadium IA Derajat 3, atau Stadium IB Derajat 1-2
- Risiko tinggi : Stadium IB Derajat 3 dan di atasnya.

Mayoritas pasien kanker endometrium memiliki risiko rendah hingga menengah (55%) atau menengah tinggi (30%). Hanya 15% yang memiliki risiko tinggi.¹⁷ Kesintasan 5 tahun pada pasien risiko menengah adalah 80-85%.¹⁶ Dua uji klinis besar, yaitu *Post Operative*

Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma (PORTEC-1) dan yang dilakukan oleh Gynecologic Oncology Group (GOG-99) pada pasien kanker endometrium Stadium 1 pasca operasi, membandingkan peran radiasi eksterna dan observasi. Hasil dari penelitian ini adalah bahwa radiasi eksterna secara signifikan mengurangi laju kekambuhan lokoregional, baik pada vagina, pelvis, maupun keduanya. Kedua uji ini juga menghasilkan pembagian kelompok risiko yang menunjukkan penurunan risiko absolut dari rekurensi lokoregional pasca radiasi eksterna.

Pada PORTEC-1, faktor risiko utama dari rekurensi adalah invasi lebih dari setengah myometrium, histologi Derajat 3, dan usia lebih dari 60 tahun. Untuk dapat dikategorikan menjadi risiko menengah-tinggi, maka harus memiliki setidaknya 2 dari 3 faktor risiko tersebut. Pasien dengan kategori menengah-tinggi ada-

lah yang paling mendapatkan manfaat dari radiasi eksternal, yaitu penurunan angka rekurensi 5 tahun dari 23% menjadi 5%.¹⁵ Selengkapnya mengenai pembagian kategori risiko ini dapat dilihat di Tabel 3.

Hasil penelitian GOG-99 menunjukkan bahwa pemberian ajuvan radiasi eksternal menghasilkan penurunan *hazard ratio* sebanyak 58% dari rekurensi kumulatif 4 tahun, pada kelompok kategori risiko menengah-tinggi. Ajuvan radiasi eksternal juga menurunkan rekurensi lokal pada kelompok ini, dari 13% menjadi 5%. Pada kelompok risiko rendah-menengah, radiasi eksternal juga menurunkan angka kekambuhan, meski tidak sebesar pada risiko menengah-tinggi, yaitu dari 5-6% menjadi 2%.^{16,17}

Dari hasil kedua uji klinis tersebut, diketahui bahwa penurunan risiko kekambuhan yang terutama adalah pada risiko kekambuhan di vagina. Kekambuhan di vagina menyumbang 75% dari seluruh kekambuhan lokoregional pada kelompok observasi. Meski mengurangi angka kekambuhan, radiasi tidak memperbaiki kesintasan maupun probabilitas metastasis jauh. Dasar pertimbangan apakah perlu untuk memberikan radiasi eksternal pada pasien dapat dilihat pada Tabel 3.

Pasien dengan risiko menengah-tinggi (berdasarkan PORTEC-1 atau GOG-99) direkomendasikan untuk diberikan ajuvan radiasi pasca operasi. Selain indikasi seperti yang tercantum pada Tabel 3, secara keseluruhan indikasi untuk dilakukan radiasi eksternal pelvis pada umumnya terdiri dari keterlibatan KGB, derajat keganasan, kedalaman dari invasi miometrium penyebaran ekstra uterin dan histologi.⁸

Radiasi eksternal

Radiasi eksternal memiliki peran pada kanker endometrium stadium dini yang telah dihisterektomi, atau yang tidak memungkinkan atau menolak untuk dioperasi. Teknik radiasi yang diberikan bervariasi, bisa dengan teknik konvensional maupun dengan konformal 3 dimensi (3D-CRT) atau *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT).

Teknik konvensional radiasi eksternal pada kasus kanker endometrium menurut Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) merupakan radiasi eksternal seluruh pelvis/ *Whole Pelvis Radiation Therapy* (WPRT) dengan 4 lapangan foton. Teknik ini memaparkan sebagian besar isi rongga pelvis, termasuk usus halus pada dosis yang diresepkan. Meski dengan dosis total yang tidak terlalu tinggi (45-50 Gy), masih ada risiko kerusakan usus halus sebesar 5-15%.¹⁸ Teknik yang lebih konformal, yaitu IMRT, diharapkan dapat mengurangi efek samping radiasi, terutama pada pasien pasca operasi. Studi awal menunjukkan bahwa IMRT mengurangi dosis yang diterima usus halus sebesar 30-60% dari dosis yang diresepkan, dan diperhitungkan dapat mengurangi efek samping akut dan kronis di traktus gastrointestinal.¹⁸ Meski demikian, kurva isodosis yang sangat konformal dan sempit pada daerah volume target menimbulkan kekhawatiran meningkatnya risiko area penyebaran subklinis yang tidak mendapat dosis adekuat serta kemungkinan rekurensi pada daerah di luar lapangan penyinaran.¹⁸

Saat ini, studi multisenter yang membandingkan kedua teknik ini, yaitu RTOG 0418, baru mencapai Fase II.¹⁸ Pada studi ini, sebanyak 43 perencanaan IMRT pasien kanker endometrium Stadium I-IIIC dianalisis, dengan

Tabel 3. Perbandingan kriteria risiko menengah-tinggi pada pasien kanker endometrium Stadium 1 berdasarkan PORTEC-1 dan GOG-99.¹⁶

Risiko	PORTEC-1	GOG-99
Usia	> 60 tahun	Lihat keterangan di bawah
Derajat Keganasan	3	2-3
Invasi Myometrium	> 50%	> 66%
Invasi Limfovaskular	-	Ada
Risiko Menengah-Tinggi	Memiliki minimal 2 dari 3 faktor risiko di atas	Semua usia, 3 faktor risiko di atas. Usia > 50, minimal 2 faktor risiko di atas. Usia > 70, 1 faktor risiko di atas.

hasil sementara IMRT pada pasien kanker endometrium mampu laksana dengan panduan delineasi yang tepat dan *Quality Assurance* (QA) tersentralisasi.¹⁸

Radiasi eksterna konvensional

Simulasi lapangan pelvis konvensional menggunakan struktur anatomi tulang pelvis sebagai patokan untuk menentukan lapangan radiasi. Pasien berbaring di meja simulator dalam posisi supinasi dan dipasang balon kateter dengan kontras, penanda di rektum dan vagina. Pemberian kontras oral atau intravena dapat berguna untuk visualisasi dari usus.¹⁹

Batas lapangan simulasi adalah sebagai berikut :⁷

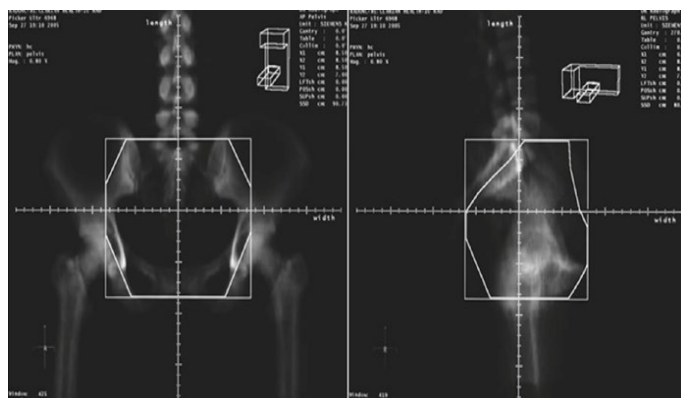
a) Lapangan Anterior-Posterior (AP) :

- Superior : antara tulang vertebra Lumbal 4 dan 5 (pada keterlibatan KGB iliaka komunis, batas atas dinaikkan setinggi Lumbal 3-4).
- Inferior : jika vagina tidak terlibat dibawah foramen obturator, jika vagina terlibat dibawah tuberositas ischium.
- Lateral : 2 cm dari *bony pelvis*.

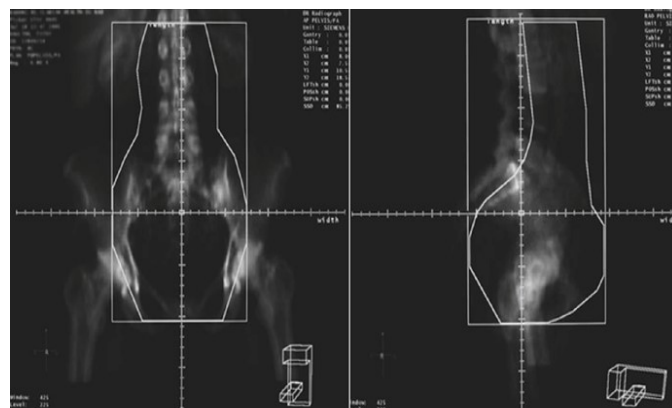
b) Lapangan lateral:

- Superior dan inferior sama seperti lapangan anterior posterior.
- Anterior : anterior sampai simfisis pubis.
- Posterior : antara vertebra Sacrum 2 dan Sacrum 3 (atau 2 cm posterior dari perluasan tumor).

Jika didapatkan keterlibatan KGB paraaorta/KGB pelvis bagian atas, maka dilakukan radiasi paraaorta dengan lapangan radiasi *extended-field*.⁷ Pada lapangan radiasi *extended field*, batas atas setinggi atas Vertebra Lumbal 1.⁷ Dosis radiasi pasca operasi yang diberikan berkisar 45-50 Gy (1,8-2 Gy/fraksi).



Gambar 2. Lapangan enyinaran *whole pelvis* AP dan Lateral.⁷



Gambar 3. Lapangan penyinaran *extended field*.⁷

Radiasi eksterna 3 Dimensi Konformal dan IMRT

Data yang didapatkan dari beberapa studi terdahulu yang membandingkan lapangan radiasi konvensional dengan data limfangiogram, pengukuran intraoperatif, ataupun peletakan klip bedah, menunjukkan bahwa penentuan lapangan radiasi berdasarkan penanda anatomi ternyata kurang baik atau suboptimal menentukan lokasi KGB.²⁰ Penggunaan CT-Scan untuk delineasi dapat menggantikan peran limfogram untuk lokalisasi KGB.

Observasi dibandingkan dengan radiasi eksterna

Studi PORTEC-1 merandomisasi 715 pasien pasca HTSOB untuk dilakukan observasi saja atau diradiasi eksterna. Pasien yang diinklusi termasuk yang berada pada stadium IB (FIGO 1998) Derajat II dan III serta Stadium IC Derajat I dan II. Pasien dengan Stadium IB Derajat I dan IC Derajat III dieksklusi karena radiasi ajuvan dianggap tidak diindikasikan pada Stadium IB Derajat I dan kebanyakan dokter tidak memberikannya pada Stadium IC Derajat III. Tidak dilakukan pemeriksaan KGB dan dosis radiasi eksterna pelvis yang diberikan adalah 46 Gy dan 2 Gy/fraksi. Setelah 5 tahun, terdapat perbedaan bermakna yang mendukung pemberian radiasi eksterna dibandingkan observasi saja (rekurensi sebesar 4% pada yang diberikan ajuvan radiasi eksterna dibandingkan dengan 14% pada yang observasi saja; $p < 0.001$).⁴

Kesintasan hidup keseluruhan (*overall survival*) tidak berbeda pada kedua grup (81% pada grup radiasi dibandingkan 85% pada grup observasi), akan tetapi komplikasi pada yang diberikan radiasi eksterna pelvis lebih tinggi secara bermakna (25% dibandingkan 6%, $p < 0.0001$). Sebagai tambahan, banyak diantara pasien

yang mengalami kekambuhan lokal setelah dioperasi saja ditatalaksana dengan radioterapi definitif dan hasilnya baik.⁴

Uji klinis kedua yang dilakukan adalah GOG-99. Pada studi ini, terdapat 190 pasien Stadium IB hingga IIB (Derajat I sampai III) yang semuanya menjalani HTSOB, *pelvic washing*, dan pemeriksaan KGB lalu dirandomisasi menjadi kelompok observasi dan radiasi eksterna pelvis dengan dosis 50.4 Gy (1.8 Gy/fraksi). Setelah 2 tahun, terdapat perbedaan bermakna pada laju relaps, dengan kelompok yang diberikan radiasi eksternal ajuvan memiliki angka relaps lebih rendah (3% dibandingkan 12%; $p = .007$). Insidens rekurensi vagina setelah 2 tahun sebanyak 1,6% pada kelompok radiasi dan 7,4% pada kelompok observasi. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada *overall survival* setelah 4 tahun, akan tetapi terdapat lebih banyak komplikasi pada pasien yang diberikan juga radiasi eksterna pelvis.

Secara umum, indikasi untuk radiasi eksterna pelvis tergantung dari faktor risiko kekambuhan pelvis, pada umumnya terdiri dari keterlibatan KGB, derajat keganasan, kedalaman dari invasi miometrium penyebaran ekstra uterin dan histologi. Indikasi spesifik dari brakiterapi setelah HTSOB bergantung kepada berbagai faktor risiko untuk kekambuhan vagina, yang biasanya terdiri dari stadium, derajat keganasan, kedalaman dari infiltrasi miometrium, invasi dari servik, histologi dan batas sayatan.⁴ Terdapat perbedaan rekomendasi dari berbagai pusat onkologi internasional, yang selanjutnya dibahas.

Observasi dibandingkan dengan brakiterapi intravaginal

Berdasarkan studi PORTEC-2 pada kanker endometrium stadium dini, diketahui bahwa radiasi eksterna pelvis dapat menjadi berlebihan bagi banyak pasien yang menderita kanker endometrium stadium dini pasca operasi. Oleh karena itu, rekomendasi terapi harus diberikan sesuai masing-masing individu. Ketika memutuskan untuk merekomendasikan observasi, radiasi eksterna pelvis, atau brakiterapi intravaginal, faktor kemungkinan rekurensi pada pelvis dan atau vagina harus dipertimbangkan. Dalam kaitan dengan rekurensi vagina, data dari uji klinis acak menunjukkan brakiterapi intravaginal saja dapat cukup mengontrol potensi penyebaran mikroskopik pada vagina.⁴

Vagina merupakan satu-satunya lokasi rekurensi pada 15 dari 21 pasien (71,4%) pada studi GOG-99 dan 37 dari 51 pasien (72,4%) pada PORTEC-1, menjadikan vagina tempat yang paling sering mengalami kegagalan terapi. Dalam GOG-99, 12 dari 13 pasien dengan rekurensi vagina pada kelompok observasi diterapi dengan radiotherapy *salvage*, dan pengamatan selanjutnya menunjukkan 5 dari 13 pasien tersebut meninggal karena kanker endometrium.⁴

Tidak seluruh pasien pasca HTSOB mendapatkan tambahan manfaat dari brakiterapi intravaginal. Yang mendapat tambahan manfaat dari radiasi adalah yang memenuhi kriteria menengah-tinggi seperti rekomendasi GOG-99 dan juga PORTEC (lihat Tabel 3). Meski demikian, PORTEC-2 tidak menjelaskan peran brakiterapi intravaginal pada pasien yang memiliki faktor risiko tetapi tidak memenuhi syarat untuk dimasukkan kedalam risiko menengah-tinggi. Telah diketahui sebelumnya bahwa pasien dengan risiko menengah-tinggi memiliki tingkat rekurensi 5-6% dan dapat diturunkan menjadi kurang dari 2% dengan penambahan brakiterapi. Studi ini juga mengesampingkan histopatologi yang jarang, seperti *clear cell*. Oleh karena itu, penilaian untuk pemberian ajuvan brakiterapi sebaiknya dilakukan kasus per kasus dan disesuaikan dengan keadaan penderita. Demikian juga perlu didiskusikan berasama pasien, jika menurut mereka toksisitas vagina tersebut sebanding dengan penurunan kemungkinan rekurensi lokal, maka tetap perlu dipertimbangkan pemberian ajuvan pada pasien stadium awal yang tidak memenuhi syarat risiko menengah-tinggi (Tabel 3).¹⁶

Radiasi eksterna pelvis dibandingkan dengan brakiterapi intravaginal

Pada studi PORTEC-2, sebanyak 427 patients dirandomisasi menjadi kelompok radiasi pelvis ($n = 214$) atau brakiterapi intravaginal ($n = 213$). Pasien yang dimasukkan adalah Stadium (FIGO 1988) IB Derajat 3 dan berusia >60 tahun, IC Derajat 1 dan 2 dan berusia >60 tahun, dan IIA Derajat 1 dan 2 dari semua umur tetapi memiliki invasi miometrium <50%. Pada pembedahan, pasien menjalani HTSOB, bilas pelvis, dan pengangkatan KGB pelvis atau paraaorta yang mencurigakan. Studi ini menjadikan rekurensi vagina sebagai hasil akhir primer dan membandingkan efek samping pada pasien yang diterapi brakiterapi

intravaginal (VBT) HDR 3X7 Gy atau LDR 30 Gy pada kedalaman 0,5 cm saja, atau radiasi eksterna pelvis 46 Gy saja.⁴

Hasilnya ternyata tidak ada perbedaan bermakna pada tingkat rekurensi 5 tahun vagina (1,8% pada ajuvan VBT dibandingkan 1,6% pada radiasi eksterna saja, $p=0.74$). Meski demikian, terdapat perbedaan bermakna pada toksisitas gastrointestinal. Melihat angka rekurensi yang mirip pada kelompok VBT dan radiasi eksterna, tetapi ada peningkatan efek samping pada kelompok radiasi eksterna, maka pada pasien kanker endometrium Stadium I dengan risiko menengah-tinggi, terapi ajuvan yang direkomendasikan adalah brakiterapi intravaginal saja.¹⁶

Penentuan volume target pada brakiterapi

Target dari penyinaran adalah mukosa vagina dari punctum vagina, termasuk didalamnya parut operasi, dan untuk sebagian penulis keseluruhan panjang dari dinding vagina. Akan tetapi, sekitar 90% dari kekambuhan terjadi pada punctum vagina dan hanya 10% terjadi pada bagian distal, terutama di regio periuretra. Titik acuan adalah 5 mm di bawah permukaan vagina.²¹ Berdasarkan data patologi anatomi, 95% dari aliran limfatik vagina terletak pada kedalaman 3 mm dari permukaan vagina, sehingga harus dipastikan kedalaman 3 mm ini masuk dalam target volume.¹⁶ Permukaan mukosa harus kontak langsung terhadap permukaan aplikator. Ketebalan dinding vagina (2-8 mm) dapat menjadi pertimbangan, terutama jika dinding sangat tipis, karena akan memberikan efek dosis pada dinding depan rektum. Perhatian khusus harus diberikan pada punctum vagina dengan permukaan dan bentuk yang iregular setelah pembedahan. Jika ada parut tebal atau jarak tertentu antara aplikator dan mukosa, titik acuan disesuaikan secara individual, tetapi lokasi punctum vagina yang berdekatan secara langsung dengan usus harus tetap dipertimbangkan.²¹

Kloetzer dkk.,¹⁶ menyebutkan bahwa dari 108 pasien yang diberikan VBT pada panjang yang bervariasi, yaitu : apeks, setengah proksimal, serta keseluruhan vagina tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada kesintasan maupun rekurensi, dan memberikan kesimpulan bahwa meradiasi kanal vagina proksimal sudah cukup. Perdebatan masih ada mengenai panjang dan ketebalan vagina optimal yang harus dicakup dalam target radiasi.

Jenis VBT yang digunakan, baik HDR maupun LDR, bergantung pada masing-masing institusi dan preferensi praktisi. Terdapat beberapa keuntungan HDR dibandingkan LDR, diantaranya berkurangnya eksposur radiasi bagi staf, tidak memerlukan rawat inap di ruang yang aman dan terproteksi radiasi, tidak ada imobilisasi yang terlalu lama yang bisa menyebabkan terjadinya tromboemboli, serta kenyamanan pasien yang lebih baik. Demikian juga, HDR terbukti 22% lebih hemat dari segi ekonomi, dibandingkan LDR berdasarkan studi yang telah dilakukan.¹⁶

Mallinckrodt Institute di Washington, Amerika mempublikasikan studinya yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan kontrol lokal maupun kesintasan pada kedua jenis VBT ini. Studi *American Brachytherapy Society* (ABS) menyebutkan dosis yang paling sering digunakan adalah 7 Gy x 3 fraksi pada kedalaman 0,5 cm, dan jika dikombinasi dengan radiasi eksterna, maka dosis yang tersering adalah 5,5 Gy x 3 fraksi pada kedalaman 0,5 cm, meski dosis yang digunakan pada masing-masing pusat layanan radioterapi bisa bervariasi.¹⁶

Berdasarkan rekomendasi GEC ESTRO, *Clinical Target Volume* (CTV) untuk brakiterapi vagina adalah punctum vagina dan dinding vagina yang bersebelahan dengan sepertiga atas vagina, memberikan rerata panjang vagina yang diradiasi sepanjang 3-5 cm.²² Sebagai tambahan, MRI atau CT sebaiknya dilakukan pada saat aplikator terpasang di tempatnya.²¹ American Brachytherapy Society merekomendasikan penentuan dari ketebalan dinding uterus menggunakan CT, MRI atau USG. MRI memberikan informasi tambahan mengenai kedalaman dari miometrium dan invasi servik.²¹ Perhatian khusus perlu diberikan pada pasien yang histopatologinya papiler atau sel jernih, atau yang hasil operasinya menunjukkan invasi limfovaskular positif. Pada pasien-pasien ini, biasanya dilakukan penyinaran hingga seluruh panjang vagina, oleh karena adanya risiko rekurensi.²²

Teknik brakiterapi

Aplikator standar untuk brakiterapi vagina pada kasus pasaca operasi adalah:²¹

- Aplikator silinder (diameter 20-40mm) dan panjang (2,5-10cm).
- 2 ovoid dengan ukuran yang berbeda dengan 1 saluran pada tiap ovoid



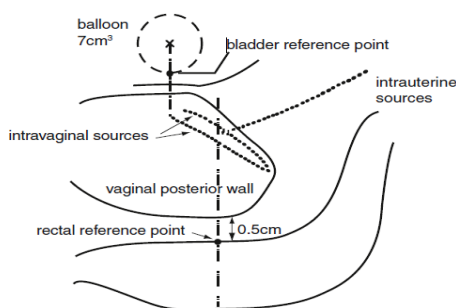
Gambar 4. Gambar Aplikator Silinder.⁷

Aplikator ovoid memiliki keuntungan secara teoritis (mengesampingkan toksisitas), yaitu membatasi dosis pada apeks vagina serta memungkinkan penggunaan kassa untuk mendorong buli dan rectum dari daerah yang akan diradiasi. Sayangnya, belum ada data yang membandingkan profil toksisitas dari berbagai aplikator seperti ovoid dan silinder.¹⁶

Secara garis besar, toksisitas VBT bergantung kepada dosis total, laju dosis, fraksinasi, dan panjang vagina yang diradiasi. Penelitian Sorbe dan Smeds menggunakan HDR VBT menunjukkan bahwa peningkatan dosis per fraksi meningkatkan toksisitas ke buli dan rectum, serta meningkatkan risiko atrofi serta pemendekan vagina. Komplikasi juga meningkat seiring semakin panjang vagina yang diradiasi.^{16,23}

Batasan dosis yang direkomendasikan adalah sebagai berikut dan cara penentuannya dapat dilihat di Gambar 5.^{7,22}

- Mukosa vagina bagian atas 150 Gy, Mukosa vagina 1/3 tengah 80-90 Gy, mukosa vagina bagian bawah 60-70 Gy.
- Kegagalan fungsi ovarium 5-10 Gy. Sterilisasi dengan dosis 2-3 Gy.
- Usus halus < 45-50,4 Gy. Pada brakiterapi, dosis titik Buli < 75 Gy dan rectum < 70 Gy berdasarkan perencanaan 2 dimensi.



Gambar 5. Titik Referensi Buli dan Rektum berdasarkan ICRU 38.²¹

Brakiterapi intravaginal sebagai *booster* dari radiasi eksterna.

Pada beberapa penelitian mengenai VBT sebagai *booster* radiasi, hasilnya menunjukkan keluaran yang cukup baik, yaitu rekurensi pelvis bervariasi dari 0,3%-4% dan rekurensi vagina dari 0-2,7%. Akan tetapi, manfaat klinis dari penambahan VBT dari radiasi eksterna tidak terlihat, karena angka kontrol lokal terhadap pelvis dan vagina serta kesintasan hampir sama. Fraksinasi yang direkomendasikan adalah radiasi eksterna 45 Gy ditambah VBT HDR 6 Gy x 3 pada permukaan vagina atau radiasi eksterna 50,4 Gy ditambah VBT HDR 6 Gy x 2 pada permukaan vagina. Keduanya ekuivalen dengan dosis 70 Gy brakiterapi LDR. Pemberian tambahan VBT setelah radiasi eksterna dapat dipikirkan pada pasien yang memiliki keterlibatan serviks atau risiko tinggi lain (seperti patologi anatomi yang lebih malignan).¹⁶

Brakiterapi intravaginal dan kemoterapi

Saat ini, masih berlangsung uji klinis Fase III GOG-249, yang merandomisasi 301 pasien kanker endometrium stadium dini menjadi kelompok VBT dan kemoterapi (CT) dengan 3 siklus karboplatin/paklitaksel dan 300 pasien radiasi eksterna pelvis (sebagai kontrol). Pasien yang diinklusi adalah Stadium I (menurut GOG) dengan risiko menengah-tinggi, Stadium II, atau Stadium I-II dengan histopatologi karsinoma papiler serosa uteri (UPSC) atau *clear cell carcinoma* (CCC). Histologinya termasuk 71% tipe endometrioid, 15% UPSC dan 5% CCC. Angka kesintasan 2 tahun adalah 93% dengan radiasi eksterna pelvis dan 92% dengan VBT ditambah CT. Terdapat 3 dan 5 rekurensi vagina pada kelompok VBT+CT dan kelompok radiasi eksterna. Tidak ada perbedaan bermakna secara statistik pada kedua kelompok ini, dan dapat disimpulkan bahwa VBT+CT tidak lebih superior dibandingkan radiasi eksterna sebagai ajuvan. Meski demikian, beberapa penulis masih merekomendasikan VBT dengan CT untuk pasien Stadium I dengan histologi yang berisiko tinggi, meski KGB-nya negatif.¹⁶

Toksisitas dan pencegahannya

Pembedahan yang dilanjutkan dengan radiasi telah dihubungkan dengan efek samping gastrointestinal (GI, berupa diare atau inkontinensia fekal), genitourinari

(GU, berupa sistitis dan inkontinensia uri), serta fraktur pelvis yang lebih sering dan lebih berat dibandingkan pembedahan saja.¹⁶

Profil toksisitas VBT berbeda dengan radiasi eksterna, karena VBT memberikan dosis yang lebih konformal pada tumor dan dosis yang minimal ke *organ at risk* sekitarnya seperti uretra dan rektum. Pemberian VBT juga memberikan toksisitas kronis (stenosis dan atrofi vagina, striktur uretra, fistula rektovagina) yang lebih rendah dibandingkan radiasi eksterna.¹⁶

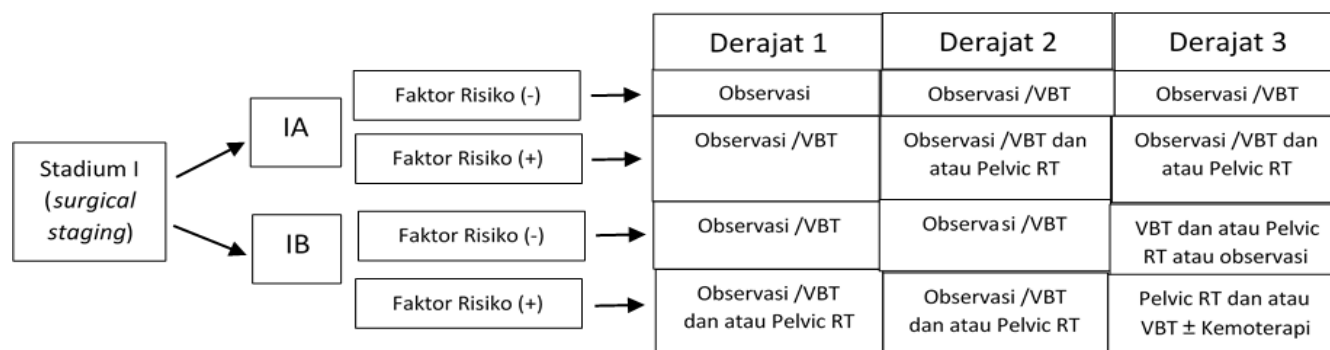
Analisis kualitas hidup (QoL) 15 tahun dari studi PORTEC-1 menunjukkan bahwa meski angka toksisitas derajat tinggi jumlahnya sedikit, wanita yang diterapi dengan radiasi eksterna mengalami toksisitas GI dan GU yang lebih banyak. Setelah diteliti lebih lanjut di PORTEC-2, tampak juga bahwa toksisitas GI dan GU lebih banyak pada kelompok radiasi eksterna, terutama terkait diare dan inkontinensia fekal. Yang menarik juga, tidak ada perbedaan bermakna terkait fungsi seksual antara pasien VBT maupun radiasi eksterna, meski atrofi vagina lebih banyak ditemukan pada kelompok VBT (35%) dibandingkan radiasi eksterna (15%).¹⁶

Efek samping lain yang jarang namun cukup ditakuti adalah *Second Primary Malignancy* (SPM). Analisis oleh Brown dkk.,¹¹ menunjukkan penurunan angka SPM sebanding dengan penurunan volume jaringan yang diradiasi pada pasien kanker endometrium. Rasio peningkatan risiko SPM adalah 0,92 dengan observasi saja (tanpa ajuvan pasca operasi), dengan VBT saja 0,97, dengan radiasi eksterna saja 1,10, dengan radiasi eksterna 1,22, dan 1,09 dengan radioterapi jenis apapun. Terdapat peningkatan risiko terjadi kanker buli dari 1,25% dengan tanpa ajuvan menjadi 2,14% dengan VBT ($p=0,006$).^{16,24}

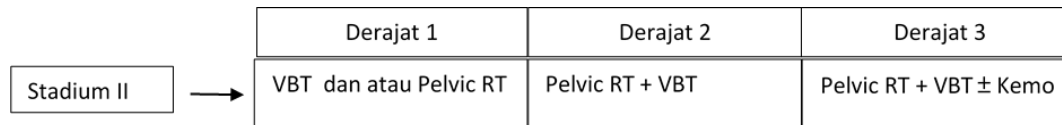
Untuk pencegahan dan deteksi dini toksisitas, diperlukan *follow up* rutin dan anamnesis sesuai kemungkinan efek samping yang ada. Beberapa praktisi di Eropa melakukan pengukuran panjang vagina dengan USG sebelum radiasi untuk dibandingkan dengan pasca radiasi dan dapat mendeteksi pemendekan vagina. Penelitian Brunner dkk.,¹⁶ menunjukkan bahwa meski aktivitas seksual meningkat pasca radiasi dan VBT, tetapi kualitasnya menurun. Sorbe dan Smeds menunjukkan bahwa mempertahankan koitus pasca radiasi mengurangi risiko pemendekan vagina. Bahng dkk.,¹⁶ melaporkan bahwa penggunaan dilator vagina selama radiasi menunjukkan dilatasi vagina secara rutin mengurangi stenosis vagina. Penggunaan yang disarankan adalah 3 kali seminggu setelah VBT. Terapi lainnya adalah dengan estrogen vagina yang terbukti melawan atrofi vagina pada wanita pasca menopause. Meski demikian, perannya pada atrofi pasca radiasi belum diteliti secara luas, meski beberapa uji awal menunjukkan hasil yang baik.

Rekomendasi terapi berdasarkan pedoman internasional

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) menyusun panduan berdasarkan seluruh uji klinis yang disebutkan di atas. Faktor risiko berdasarkan pemeriksaan histopatologi pasca operasi meliputi: derajat histopatologi tinggi, invasi myometrium dalam, invasi limfovaskuler, dan histologi selain Tipe 1, sedangkan faktor risiko pasien yang perlu dipertimbangkan juga adalah usia, ukuran tumor, dan keterlibatan segmen uteri bawah.²⁵ Panduan dari NCCN tersebut disajikan pada Gambar 6 dan Gambar 7.



Gambar 6. Bagan tatalaksana kanker endometrium Stadium I sesuai hasil temuan operasi menurut NCCN.²⁵



Gambar 7. Bagan tatalaksana kanker endometrium Stadium II sesuai hasil temuan operasi menurut NCCN.²⁵

Pada kelompok pasien yang tidak dimasukkan dalam studi PORTEC 1 dan 2, yaitu IB Derajat III (FIGO 2009), terapi ajuvan dengan brakiterapi saja pada kelompok ini belum dipastikan cukup. Pada kelompok pasien ini, juga dipertimbangkan pemberian kemoterapi ajuvan, yang studinya (PORTEC-3) masih berlangsung. Data awal penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada kesintasan antara kelompok yang diberikan ajuvan kemoterapi (carboplatin+paclitaxel), tetapi toksisitas akut ternyata lebih banyak pada kelompok yang diberikan kemoterapi.²⁵

Sebagai perbandingan, *European Society of Medical Oncologist* (ESMO) juga menyusun panduan. Dalam panduannya, menyebutkan bahwa faktor yang berhubungan dengan risiko tinggi rekurensi adalah : sub tipe histologi (diluar Tipe 1), histologi Derajat 3, invasi myometrium $\geq 50\%$, invasi limfovaskular (LVSI), metastasis KGB, dan tumor dengan diameter > 2 cm. Berdasarkan penentuan faktor risiko ini, ESMO menyusun panduan terapi ajuvan kanker endometrium yang dapat dilihat pada Tabel 4. Panduan ESMO dan NCCN relatif mirip. Perbedaan ada pada pasien IB De-

rajat III, yang secara tegas menurut ESMO sebaiknya diterapi dengan radiasi eksterna pelvis yang dikombinasikan dengan kemoterapi. Perbedaan lain adalah pada IA Derajat 2, ESMO masih merekomendasikan observasi, sementara NCCN masih mempertimbangkan VBT jika ada faktor prognostik buruk.¹¹

Kelemahan lain dari studi PORTEC-1 dan PORTEC-2 adalah dieksklusinya histopatologi Tipe 2 dari penelitiannya. Kelompok FNCI Perancis mengakomodir kelemahan ini, dan menyusun pedoman yang telah memasukkan jenis histopatologi (Tipe 1 atau Tipe 2) sebagai pertimbangan pemilihan terapi dan dapat dilihat di Tabel 5.

Kesimpulan

Oleh karena sebagian besar kanker endometrium ditemukan pada stadium dini, maka terapi utamanya adalah dengan pembedahan. Setelah pembedahan, maka terapi ajuvan yang dipilih harus mempertimbangkan banyak hal dan dapat bervariasi pada masing-masing individu. PORTEC dan GOG-99 membagi pasien Stadium dini ke dalam kelompok risiko rendah dan menengah tinggi. Rekomendasi yang diberikan

Tabel 4. Rekomendasi ESMO untuk terapi ajuvan kanker endometrium.¹¹

Stadium	Terapi
IA, Derajat 1-2	Observasi
IA, Derajat 3	Observasi atau VBT. Jika ada faktor prognostik buruk, dapat dipertimbangkan radiasi pelvis dan tambahan kemoterapi.
IB, Derajat 1-2	Observasi atau VBT. Jika ada faktor prognostik buruk, dapat dipertimbangkan radiasi pelvis dan tambahan kemoterapi.
IB, Derajat 3	Radiasi Eksterna. Jika ada faktor prognostik buruk, dapat dikombinasikan dengan kemoterapi.
Stadium II	Radiasi Pelvis dan VBT. Jika Derajat 1-2, invasi myometrium $< 50\%$, LVSI (-), dan operasi adekuat, maka VBT saja. Jika ada faktor prognostik buruk, kemoterapi +/- radioterapi.
Stadium III-IV	Kemoterapi. Jika KGB + maka sekuensial dengan radioterapi, jika sudah metastasis, radioterapi paliatif dilakukan setelah kemoterapi.

Tabel 5. Rekomendasi FNCI untuk terapi ajuvan kanker endometrium.¹⁰

Stadium	Risiko	Terapi Ajuvan
Stadium IA, Tipe 1, Derajat 1-2	Rendah	Observasi /VBT (jika ada keterlibatan miometrium). EBRT tidak direkomendasikan. KMT tidak direkomendasikan
Stadium IA, Tipe 1, Derajat 3 dan Stadium IB, Tipe 1, Derajat 1-2	Menengah	VBT saja. Pemberian EBRT tidak direkomendasikan. KMT tidak direkomendasikan.
Stadium IB, Tipe 1, Derajat 3; Stadium IA-B, Tipe 2, Stadium I dengan LVSI +.	Tinggi	EBRT ± VBT. KMT tidak direkomendasikan kecuali pada yang Tipe 2.

adalah observasi saja, brakiterapi intravaginal saja, atau radiasi eksterna dilanjutkan brakiterapi, atau kemoterapi. Studi yang mempelajari manfaat pemberian kemoterapi saat ini masih berlangsung

Pemberian radiasi (baik dengan kemoterapi maupun tidak) pada pasien kanker endometrium stadium dini memberikan manfaat kontrol lokal dengan toksisitas yang masih dapat diterima. Brakiterapi intravaginal memberikan toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan radiasi eksterna pelvis. Meski memiliki manfaat

secara teoritis, keunggulan aplikator ovoid belum dapat dibuktikan, karena belum ada uji klinis acak yang membandingkan keduanya. Batasan panjang vagina yang diradiasi juga masih menjadi perdebatan, karena tidak ada perbedaan kesintasan maupun rekurensi diantara masing-masing panjang vagina yang diradiasi. Pertimbangan khusus diberikan untuk yang histopatologinya jarang, maka direkomendasikan untuk diradiasi pada seluruh panjang vagina.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ferri FF. 2015 Ferri's Clinical Advisor. New York : Elsevier; 2015.p.667-90.
2. Dowdy, S. Mariani A, Lurain JR. Chapter 35: Uterine Cancer. In: Berek JS (ed).Berek and Novak's Gynecology. 15th Edition. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins;2012.p.4773-5016.
3. Schorge, JO. Chapter 33 : Endometrial Cancer. In : Hofmann BL, et.al (ed). Williams Gynecologic Oncology. 2nd Edition. New York: Mcgraw Hill; 2012. p.3668-73.
4. Cardenes HR, Look K, Michael H, Cerezo L. Chapter 67 : Endometrium. In :Halperin EC, Perez CA, Brady LW (ed). Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Fifth Edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins;2012.p.1629-49.
5. World Health Organisation. World Cancer Factsheet. August 2012. Diunduh dari: http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/product/CS_FS_WORLD_A4.pdf.
6. Bakkum-Gamez, JN. Current issues in the management of endometrial cancer. Mayo Clin Proc. 2008;83(1):97-112.
7. Beyzadeoglu M, Ebruli C, Ozyigit G. Gynecological Cancers. In: Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C (ed). Basic Radiation Oncology. Berlin: Springer Verlag; 2010. p. 447-60.
8. Creasman WT. Adenocarcinoma of the Uterus. In: Creasman WT, Disaia PJ. Clinical Gynecologic Oncology. 7th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2007. p. 147-84.
9. Chu CS, Lin LL, Rubin SC. Cancer of the uterine body. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (ed). Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.1544-62.
10. Querleu D, et.al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients With Endometrial Cancer in France, Recommendations of the Institut National du Cancer and the Société Française d'Oncologie Gyn  cologique. Int J Gynecol Cancer 2011;21: 945-50).
11. Colombo N, et. al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology.2013; 24 Supp 6: Svi33-vi38.

12. Alektiar KM. Chapter 70 : Endometrium. In : Halperin EC, Perez CA, Brady LW (ed). *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. Sixth Edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p.1629-49.
13. Chan JK, Wu H, Cheung MK, et al. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106(2):282–88.
14. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(23):1707–16.
15. Morneau, M. Adjuvant treatment for endometrial cancer: Literature review and recommendations by the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). *Gynecol Oncol* 2013; 131: p.231- 40.
16. Harkenrider MM, Block AM, Siddiqui ZA, Small Jr W. The Role of vaginal cuff brachytherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136 (2): 365-72.
17. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000;355:1404–11.
18. Jhingran A, Winter K, Portelance L, Miller B, Salehpour M, Gaur R, Souhami L, Small W Jr, Berk L, Gaffney D. A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):e23-8.
19. Mehta, KJ, Thawani N, Mutyala S. Endometrial Cancer. In: Lu JJ, Brady LW, editor. *Decision Making in Radiation Oncology Volume 2*. Berlin: Springer Verlag ;2011. p.641-60.
20. Guo S, Ennis RD, Bhatia S, Trichter F, Bashist B, Shah J, Chadha M. Assessment of nodal target definition and dosimetry using three different techniques: implications for re-defining the optimal pelvic field in endometrial cancer. *Radiat Oncol* 2010; 27:55-9.
21. Potter R, Gerbaulet A, Meder CH. Endometrial Cancer. In: Gerbaulet A, Puller R, Mazeron JJ, Meertens H, Umbergen EV. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. Brussels: ESTRO; 2002. p. 365-401.
22. Bermudez RS, Huang K, Hsu IC. Endometrial Cancer. In: Hansen EK, Roach M, editor. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 2010. p. 513-526.
23. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, et al. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma—a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1249–55.
24. Viswanathan AM, Petereit DG. Chapter 9: Gynecologic Brachtherapy. In: Devlin PM (ed.). *Brachytherapy applications and technique*. Philadelphia : Lippincott Williams Wilkins; 2007. p. 224-66.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Uterine Neoplasm*. Version 2.2015. Diunduh dari: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.

UCAPAN TERIMA KASIH

Redaksi majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Mitra Bestari atas kontribusinya pada penerbitan Volume 6 Issue 1 tahun 2015 :

Prof. DR. Dr. Soehartati, Sp.Rad (K.) Onk.Rad

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. H.M. Djakaria, Sp.Rad (K.) Onk.Rad

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

INDEKS PENULIS

A

Alfred Julius Petrarizky

Radioter Onkol Indones 2015;6(1):1-10

Annisa Febi Indarti,

Radioter Onkol Indones 2015;6(1):19-28

Adji Kusumadjati

Radioter Onkol Indones 2015;6(1):11-18

K

Kartika Erida Brohet

Radioter Onkol Indones 2014;6(1):37-49

W

Wahyudi Nurhidayat

Radioter Onkol Indones 2014;6(1):29-36



3D Brachytherapy

*The precise answer
for tackling cancer*



Future Brachytherapy treatment with adaptive image-guided 3D technic will enable higher accuracy and precision for superior clinical results



Contact Us :

Tel : 021-79180345 | Fax : 021-79180344 | Email : enquiries@indosopha.com