

Radioterapi & Onkologi Indonesia

TINJAUAN PUSTAKA

Stem Cell pada Kanker

Nikrial Dewin, Soehartati Gondhowiardjo

Model Linear Kuadratik dalam Radioterapi

Mirna Primasari, Irwan Ramli

LAPORAN KASUS

Radioterapi Pada Retinoblastoma

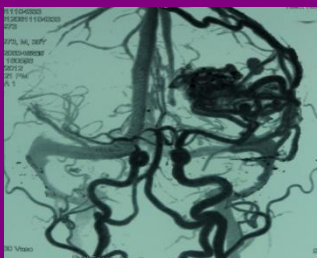
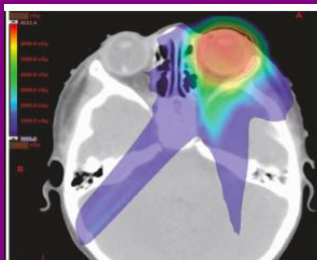
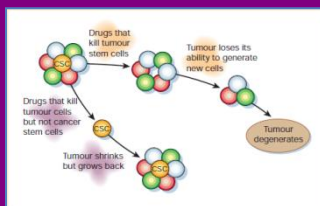
Henry Kodrat, Soehartati Gondhowiardjo

Peran Radiasi Dalam Tatalaksana Karsinoma Adenoid Kistik Orbita

Faisal Adam, Sri Mutya Sekarutami

SRS Multistaged Sebagai Tatalaksana AVM Berukuran Besar

*Rhandyka Rafli, Soehartati Gondhowiardjo,
Sri Mutya Sekarutami*



Journal of
The Indonesian Radiation Oncology Society

Radioter Onkol Indones	Vol .4	Issue 1	Page 1-35	Jakarta, January 2013	ISSN 2086-9223
---------------------------	--------	---------	--------------	-----------------------------	-------------------

Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

Tujuan dan Ruang Lingkup

Majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia, *Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society* (ISSN 2086-9223) diterbitkan 3 kali dalam setahun. Tujuan diterbitkannya adalah untuk menyebarkan informasi dan meningkatkan perkembangan ilmu onkologi radiasi di Indonesia. Ruang lingkungnya 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

Dewan Penyunting
Yoke Surpri Marlina
Rima Novirianthy
Rhandyka Rafli

Gregorius Ben Prayogi

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

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

Nana Supriana
Wahyu Edy Wibowo

Rima Novirianthy

Desain Layout
Yoke Surpri Marlina

Rhandyka Rafli

Panduan Penulisan Artikel:

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

Penelitian, berisi hasil penelitian 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 literatur.

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

Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

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.

3. Internet (Web)

National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment [internet].2009 [cited 2009 Jul 13]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdg/teratment/cervical/>

Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

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

TINJAUAN PUSTAKA

Stem Cell pada Kanker 1-7
Nikrial Dewin, Soehartati Gondhowiardjo

Model Linear Kuadratik dalam Radioterapi 8-16
Mirna Primasari, Irwan Ramli

LAPORAN KASUS

Radioterapi pada Retinoblastoma 17-23
Henry Kodrat, Soehartati Gondhowiardjo

Peran Radiasi Dalam Tatalaksana Karsinoma Adenoid Kistik Orbita 24-28
Faisal Adam, Sri Mutya Sekarutami

SRS Multistaged Sebagai Tatalaksana AVM Berukuran Besar 29-35
Rhandyka Rafli, Soehartati Gondhowiardjo, Sri Mutya Sekarutami



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

STEM CELL PADA KANKER

Nikrial Dewin, Soehartati Gondhowiardjo

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:

Diterima November 2012

Disetujui Desember 2012

Alamat Korespondensi:

Dr. Nikrial Dewin

Departemen Radioterapi RSUPN

Dr. Cipto Mangunkusumo,

Fakultas Kedokteran Universitas

Indonesia, Jakarta

E mail: nikrial.dewin@gmail.com

Abstrak / Abstract

Semenjak ditemukan sel yang bersifat pluripoten, *stem cell* menjadi fenomena baru yang menjanjikan dalam pengobatan berbagai penyakit, terutama penyakit yang membutuhkan kemampuan regeneratif seluler untuk membentuk jaringan atau organ baru. Kemampuan *stem cell* yang dapat membentuk jaringan bahkan organ utuh membuat para peneliti menempatkan harapan yang tinggi terhadap kesuksesan program ini. Seiring bertambahnya pengetahuan mengenai *stem cell*, terbukalah wawasan mengenai penggunaan pengetahuan *stem cell* untuk mengobati kanker. Apalagi setelah ditemukan bahwa didalam jaringan tumor ganas terdapat sel yang bekerja menyerupai *stem cell*. Dipercaya bahwa bila kita dapat memusnahkan *stem cell* tersebut maka angka kesembuhan dapat meningkat. Hal ini memberikan harapan yang tinggi terhadap pengobatan kanker yang lebih baik.

Kata Kunci: sel punca, kanker, *stem cell* kanker

Since the discovery of existing highly potential cells within our body, stem cell become a new phenomena that bring us hope in finding the cure for many disease, especially disease that require cellular regenerative properties to form new tissue or organ. The ability of stem cells that can form tissue or maybe entire organ make scientists put high expectation for the outcome of this program. The further we known about stem cell, it is realized that stem cell existed within tumor mass (cancer stem cell). There are some cell that act like stem cell in a solid tumor mass. It is believed that if we could eradicate the cancer stem cells we may find that we are one step closer into finding the cure for cancer. This knowledge then leads into efforts finding better approach to the treatment.

Key words: stem cell, cancer, cancer stem cells

Hak cipta ©2013 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Stem cell ditemukan pertama kali pada tahun 1961 secara tidak sengaja oleh peneliti Ontario *Cancer Institute* Kanada, James Till (Biofisika) dan Ernest McCulloch (Hematologi). Mereka menemukan adanya sekelompok sel yang tumbuh dan melakukan *self renewal* pada limpa mencit percobaan. Mencit tersebut awalnya diradiasi hingga sumsum tulangnya rusak kemudian disuntikkan sel sumsum tulang dari mencit sehat secara intravena. Setelah dilihat ternyata sel-sel yang tumbuh dan membentuk koloni pada limpa tersebut adalah sel-sel hematopoietik.¹

Stem cell adalah sel biologis yang ditemukan pada organisme multiseluler, dapat membelah dan berdiferensiasi menjadi berbagai macam bentuk sel spesifik, juga dapat memperbaharui diri membentuk *stem cell* baru. Pada mamalia terdapat dua jenis *stem cell*, *embryonic stem cell*, yang didapat dari bagian dalam sel blastocyst, dan *adult stem cell*, yang ditemukan pada berbagai jaringan. Pada organisme dewasa *stem cells* dan *progenitor cells* bertindak sebagai sistem replikasi untuk tubuh, mengganti sel-sel yang sudah mati. Pada embrio yang sedang tumbuh, *stem cell*

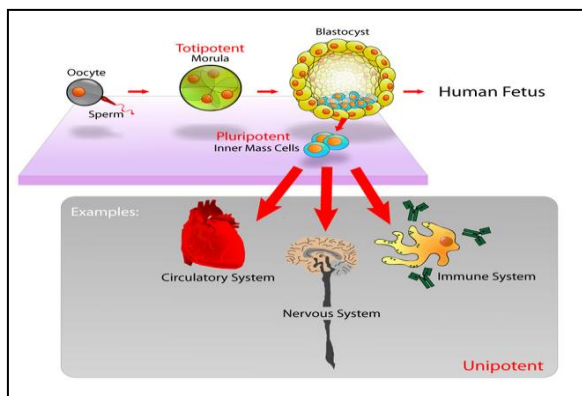
dapat berkembang menjadi berbagai tipe seluler spesifik (*pluripotent*), namun juga berperan menjaga keseimbangan normal organ regeneratif, seperti darah, kulit atau jaringan intestinal.

Saat ini *stem cell* dapat ditumbuhkan secara buatan (kultur sel) dan dikembangkan menjadi sel spesifik yang secara karakteristik menyerupai berbagai jaringan spesifik seperti otot atau saraf. *Stem cell* dapat diambil dari berbagai sumber, termasuk *umbilical cord* dan sumsum tulang.

Terdapat tiga sumber utama yang lazim untuk mendapatkan *autologous adult stem cells* : 1) Sumsum tulang, yang membutuhkan ekstraksi dengan mengebor kedalam tulang (femur atau krista iliaka), 2) Jaringan adiposa (sel lemak), diekstraksi dengan *liposuction*, dan 3) Darah, diekstraksi dengan pheresis, diambil dari donor, (mirip donor darah) menggunakan alat yang hanya mengekstraksi *stem cell*, sisanya dikembalikan ke pendonor.

Suatu sel disebut *Stem cell* harus memiliki kriteria dasar *Self renewal* dan *potency*. Hal ini membutuhkan sel

untuk memiliki kemampuan totipotensi atau pluripotensi agar mampu menghasilkan berbagai bentuk sel matur.



Gambar 1. Skema hirarki diferensiasi sel.

Self Renewal dan Potency

Self Renewal adalah kemampuan *stem cell* untuk membentuk *stem cell* lain.

Dua mekanisme yang menjaga populasi *stem cell*.

1. *Obligatory asymmetric replication* : *Stem cell* membelah menjadi dua sel, satu sel identik dengan sel awal dan satu sel lagi terdiferensiasi.
2. *Stochastic differentiation* : sel awal membelah menjadi dua sel anak yang terdiferensiasi, sedangkan *stem cell* lainnya akan membelah menjadi dua *stem cell* yang identik.

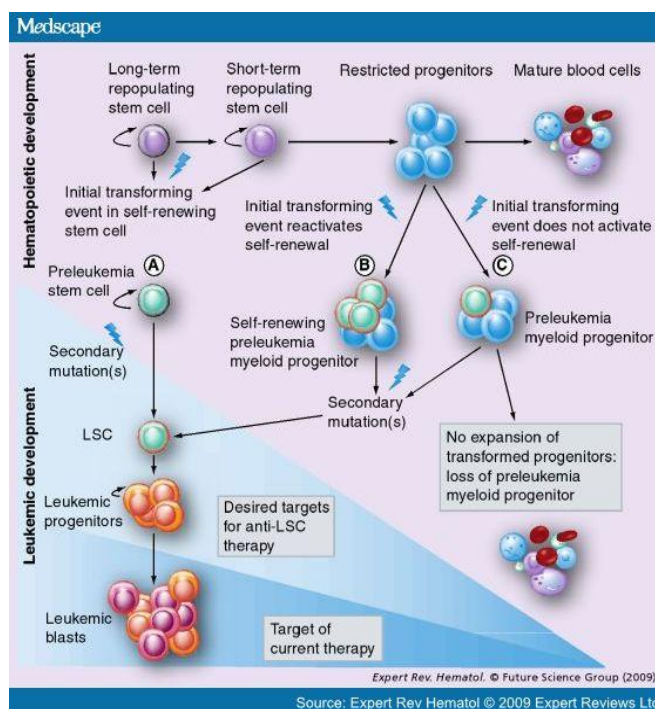
Potensi adalah kemampuan *stem cell* untuk berdiferensiasi menjadi tipe sel yang lain. *Stem cell* yang pluripotent berasal dari bagian sebelah dalam dari blastocyst. *Stem cell* dapat menjadi jaringan apa saja yang terdapat di tubuh, selain plasenta. Namun hanya sel morula yang memiliki kemampuan totipotensi, yaitu kemampuan menjadi semua bentuk jaringan termasuk plasenta.

Sifat Biologis *Stem cell* Dan Hubungannya Dengan Kanker

Dengan ditemukan adanya *stem cell* pada tubuh manusia, munculah konsep *stem cell* kanker. *Stem cell* kanker adalah suatu sel kanker yang memiliki sifat dan potensi yang sama seperti *stem cell* normal, namun mengalami mutasi dan menghasilkan sel-sel kanker yang terdiferensiasi membentuk kanker di berbagai jaringan tubuh. *Stem cell* normal berdiferensiasi membentuk sel normal sedangkan *stem cell* kanker berdiferensiasi menjadi *stem cell* abnormal. Dengan kata lain *stem cell* kanker adalah sel kanker yang mempunyai kemampuan seperti *stem cell* (*Stem cell Like*). Dengan memahami sifat biologis *stem cell* kita dapat membuka wawasan terhadap pengobatan kanker. Beberapa tahun yang lalu telah ditemukan bahwa hanya sebagian kecil dari sekelompok sel kanker yang tumbuh secara ekstensif di dalam pengamatan *in vitro* atau *in vivo*, hal ini menjelaskan bahwa didalam sekelompok sel kanker tidak semua sel dapat tumbuh secara ekstensif. Hal ini membuktikan bahwa di dalam jaringan kanker terdapat beberapa sel yang belum terdiferensiasi secara matang dan memiliki kemampuan proliferasi yang tinggi (*stem cell kanker*).^{2,3}

Keberadaan dari *stem cell* kanker ini telah dibuktikan pertama kali pada *acute myeloid leukaemia*

(AML). Sel AML manusia dapat tumbuh pada tubuh mencit, sel ini memiliki kemampuan untuk *self renewal* maupun kemampuan berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel hematopoietik. Terdapat sistem hirarki seluler yang jelas pada kasus ini, seperti layaknya sistem hirarki *stem cell* normal (gambar2). Bila dilihat secara histologis ditemukan bahwa didalam sekelompok sel kanker dapat ditemukan berbagai macam jenis sel, hal ini memperlihatkan bahwa terdapat proses diferensiasi yang merupakan bukti adanya kesamaan karakter dengan *stem cell* normal. Untuk mengidentifikasinya *Stem cell* kanker AML ini mengekspresikan marker CD34⁺⁺ dan tidak memiliki marker CD38⁻.⁴



Gambar 2. Model pertumbuhan leukemia. (A) Sebuah sel induk hematopoietik memperbaharui diri sendiri mengubah sebuah peristiwa onkogenik untuk menimbulkan sel induk pre-leukemia yang, dari waktu ke waktu, dapat menimbulkan perubahan LSC sepenuhnya. (B) Sebuah progenitor terbatas dapat diubah oleh mutasi yang memberikan pembaruan diri. pre-leukemia stem nenek moyang sel dipertahankan dan, dengan mutasi lanjut, memunculkan LSC. (C) Sebuah mutasi pertama dalam progenitor terbatas tidak mempromosikan pembaruan diri. Dengan tidak adanya mutasi sekunder, sel pra-ganas hilang dan tidak menimbulkan LSC. Dua hasil terapi yang mungkin juga digambarkan oleh segitiga yang diarsir, menunjukkan sel-sel yang ditargetkan oleh dua rejimen terapeutik: (1) leukemic blasts (bagian paling bawah); dan (2) leukemic blasts, stem, progenitors cells, dan potentially preleukemic cell types (seluruh segitiga). LSC: Leukemic stem cell.²⁹

Pada tumor otak telah berhasil ditemukan adanya sekelompok sel yang proliferasif, heterogen dan dapat melakukan *self renewal*. Kemampuan untuk *self renewal* pada tumor otak sesuai dengan agresifitas tumor, secara klinis medulloblastoma lebih agresif dibandingkan dengan *low grade* glioma, maka medulloblastoma memiliki kemampuan *self renewal* dan proliferasi yang lebih tinggi. *Stem cell* kanker dari tumor otak ini mengekspresikan marker CD133. Sel-sel yang memiliki marker CD133⁺ tersebut jika diisolasi dan dilakukan kultur ditempat lain dapat tumbuh menjadi tumor layaknya tumor otak pada tubuh manusia. Menunjukkan adanya kriteria dasar sifat *stem cell*.⁵

Kanker payudara merupakan tumor yang cukup umum di dunia ini. Tumor ini terdiri dari berbagai jenis populasi sel di dalamnya. Dengan menggunakan mencit yang disupresi sistem imunnya sebagai objek untuk menumbuhkan kanker payudara, ditemukan adanya sekelompok kecil sel kanker yang dapat membentuk tumor baru. Sel kanker itu berhasil dipisahkan dari sel lainnya berdasarkan ekspresi marker $CD44^+CD24^-$ -*lowlineage*- yang ditemukan pada 8 dari 9 pasien. *Stem cell* kanker payudara ini bila ditanamkan pada tubuh mencit hampir pasti dapat membentuk tumor baru. Sedangkan sel lainnya dari kanker ini (yang non tumorigenik) tidak dapat membentuk tumor baru. Kemampuan untuk dapat mengidentifikasi dan mematikan sel ini dapat berpengaruh besar terhadap prognosis dan hasil terapi. Dengan ditemukannya ekspresi marker ($CD44^+CD24^-$ -*lowlineage*-) ini dapat memberikan pandangan pada strategi baru terapi kanker payudara yang lebih efektif.⁶

Kanker kolon memiliki prognosis yang cukup buruk dan memiliki angka mortalitas yang cukup tinggi jika dibandingkan dengan keganasan lainnya. Hal ini menimbulkan kecurigaan terhadap adanya sel kanker sisa yang tidak berhasil dimusnahkan menggunakan terapi konvensional saat ini. Dari penelitian ini ditemukan bahwa terdapat sel inisiasi (sel yang dapat membentuk sel tumor baru), sel tersebut mengandung marker $CD133^+$ sedangkan yang mengandung $CD133^-$ tidak dapat membentuk sel tumor baru. Sel inisiasi ini jika di transplantasi ke tempat lain dapat tumbuh sendiri dan menghasilkan sel-sel tumor baru yang mampu berdiferensiasi. Ditemukannya sel inisiasi potensi tinggi pada kanker kolon ini memperkuat teori hirarki adanya organisasi seluler yang sesuai dengan prinsip *stem cell* kanker, dan untuk mendapatkan hasil yang baik, terapi kanker hendaknya ditujukan pada *stem cell* kanker ini.⁷

Pada kanker ovarium telah ditemukan adanya sel inisiasi yang mampu membentuk tumor baru pada tempat lain, penelitian tersebut menggunakan mencit. Percobaan ini mencoba mengimplan sel kanker ovarium adenokarsinoma serosa ke tubuh mencit. Ternyata lebih dari 10^5 (sebagian besar) sel yang diambil adalah non-tumorigenik, sedangkan kira-kira hanya 100 sel saja yang memiliki karakteristik *stem cell* kanker. Jika dibandingkan dengan sebagian besar jaringan tumor yang telah berdiferensiasi sel-sel ini menunjukkan ketahanan yang tinggi terhadap kemoterapi (kemoresisten) cisplatin atau paclitaxel, dan peningkatan regulasi marker *stem cell* (*Bmi-1*, *stem cell factor*, *Notch-1*, *Nanog*, *nestin*, *ABCG2*, dan *Oct-4*). Untuk mendeteksi keberadaan *stem cell* kanker ini dapat dilihat pada banyaknya reseptor permukaan $CD44^+$ (reseptor hyaluronate) dan $CD117^+$ (oncoprotein tyrosin kinase).⁸

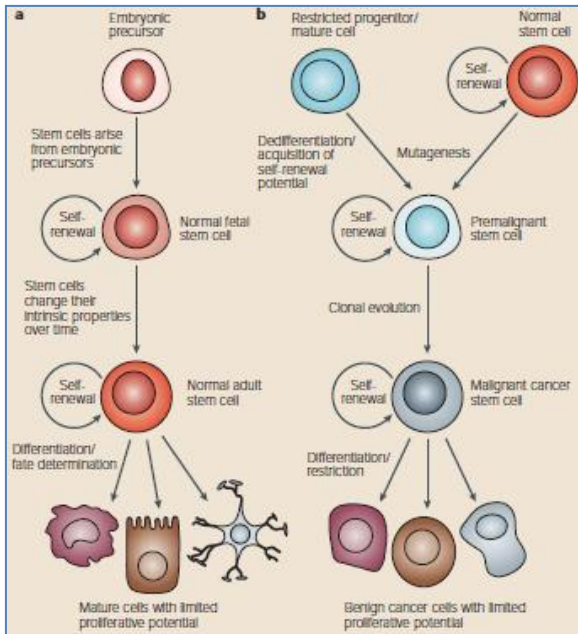
Sel-sel kanker pankreas yang mengandung $CD44^+CD24^+ESA^+$ dapat menunjukkan karakteristik *stem cell* normal yaitu self renewal, kemampuan untuk melahirkan sel yang terdiferensiasi dan peningkatan ekspresi molekul sinyal sonic hedgehog. Jika kita dapat mengidentifikasi *stem cell* kanker ini dan dapat memanipulasi jalur sinyal yang mempengaruhi pertumbuhan sel ini maka kita dapat menemukan cara baru yang lebih efektif untuk dapat menyembuhkan kanker pankreas yang hingga saat ini terkenal resisten terhadap kemoterapi dan radiasi.

Cukup banyak bukti yang mendukung bahwa tumor ganas prostat berasal dari sel undifferentiated yang menyerupai sifat *stem cell*. Sel yang tidak terdiferensiasi ini terdapat diantara masa tumor yang heterogen. Sel ini bekerja mempertahankan kelangsungan hidup tumor dan berperan juga dalam proses metastasis. *Stem cell* kanker prostat ini memiliki marker $CD133^+/\alpha2\beta1$ integrin/ $CD44^+$, tidak memiliki reseptor androgen, dan melahirkan sel-sel yang juga tidak punya reseptor androgen, hal ini menjelaskan mengapa sel ini tidak terpengaruh oleh terapi hormonal. *Stem cell* kanker prostat sangat sulit ditemukan, karena proporsinya hanya 0.1% dari seluruh masa tumor.^{10,11}

Pada melanoma juga telah dibuktikan adanya sekelompok kecil populasi sel yang bersifat *self renewal* dan mampu berdiferensiasi. Peneliti berhasil mengisolasi sekelompok kecil sel tersebut yang mengekspresikan mediator kemoresisten ABCB5, dan membuktikan bahwa dengan menghambat pertumbuhan sel-sel tersebut maka pada akhirnya juga dapat menghambat pertumbuhan melanoma secara keseluruhan. Sel tumor melanoma yang mengandung mediator ABCB5⁺ menunjukkan karakter *stem cell* (*self renewal* dan *potency*) dan berhubungan dengan pertumbuhan melanoma secara klinis.¹² Peneliti lain juga berhasil mengidentifikasi adanya peningkatan ekspresi reseptor faktor pertumbuhan (*growth factor receptor*) $CD271^+$ pada populasi *stem cell* melanoma. Sel-sel yang memiliki $CD271^+$ ini mampu menumbuhkan tumor baru yang persis sama pada 90% mencit percobaan, selain itu sel-sel ini juga mampu membentuk fokus metastasis *in vivo*. Sel-sel ini juga mampu ditumbuhkan dan diekstraksi sebanyak 5 kali ke tempat yang berbeda dan tetap menghasilkan sifat yang sama dengan tumor asal.^{13,15} Dengan menggunakan sitotoksik sel T yang telah dimodifikasi dan ditargetkan kepada sekelompok *stem cell* kanker yang mengekspresikan *high molecular weight melanoma-associated antigen* (HMW-MAA) *melanoma-associated chondroitin sulfate proteoglycan* (MCSP) dan CD20, terbukti efektif dalam menghilangkan lesi melanoma, dalam hal ini bukan melanoma yang bulky.¹⁴

Pada multiple myeloma berhasil diidentifikasi bahwa sekelompok kecil sel tumorigenik tidak mengekspresikan antigen CD138, sel-sel inilah yang memiliki sifat proliferasi berpotensi tinggi. Sel-sel yang mengandung antigen $CD138^-$ ini mampu tumbuh menyerupai jaringan asal baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (pada tubuh mencit). Ditemukan pula bahwa sel-sel ini mampu disupresi pertumbuhannya menggunakan anti-CD20 *monoclonal antibody* rituximab, namun $CD138^-$ relatif lebih resisten terhadap kemoterapi dibandingkan $CD138^+$ (non-tumorigenik). Sel-sel tumorigenik yang mengandung antigen $CD138^-$ ternyata memiliki kemampuan untuk mendetoksifikasi obat-obat kemoterapi secara intraseluler. Selain antigen CD138, juga ditemukan marker CD20 dan CD27 pada multipel myeloma yang bersifat layaknya *stem cell* kanker.^{16,17}

Asal Usul Terbentuknya Stem cell Kanker



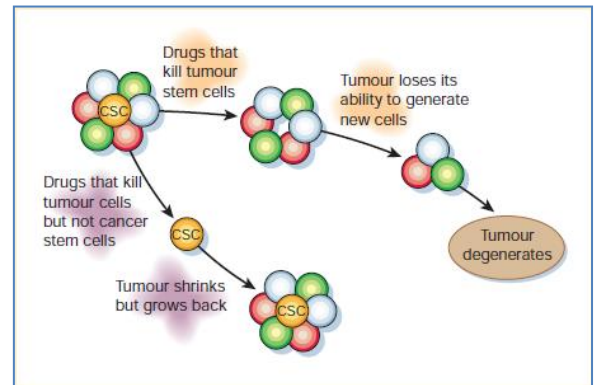
Gambar 3. Skematik yang menggambarkan hirarki paralel antara *stem cell* normal dengan *stem cell* kanker; dari sel yang memiliki potensi tinggi hingga yang memiliki potensi terbatas.²

Selain karena faktor onkogenik, hipotesis lain menyatakan bahwa proses *self-renewal* pada *stem cell* normal turut mempengaruhi terbentuknya mutasi *stem cell* kanker menjadi berbagai jenis kanker. Hal ini menunjukkan bahwa kanker dapat dianggap suatu proses *self-renewal* yang tidak semestinya, sehingga menyebabkan proliferasi *stem cell* normal menjadi neoplasma. Studi-studi terbaru saat ini mendukung teori tersebut.^{2,3}

Pemanfaatan Ilmu Stem cell Dalam Pengobatan Kanker

Terapi konvensional saat ini dinilai belum cukup untuk menyembuhkan kanker, setelah ditemukan adanya *Stem cell* pada kanker, hal ini membuka wawasan para peneliti bahwa mungkin inilah penyebab dari kekambuhan dan resistensi. Untuk mengobati kanker biasanya kita perlu menemukan dulu dimana letak sel-sel kanker tersebut, namun ternyata lebih dari itu, kita juga harus menemukan sumber dari sel kanker itu (*Stem cell* kanker), bila tidak semua sel tersebut berhasil dimatikan maka tumor dapat muncul kembali.

Dengan ditemukannya *stem cell* kanker maka terbukalah jalan menuju pengobatan kanker yang lebih baik seperti : identifikasi penyakit, *selective drug targets*, pencegahan metastasis, dan pengembangan strategi intervensi. *Stem cell* kanker diketahui memiliki sifat yang sama layaknya *stem cell* normal, yaitu sulit untuk dimatikan secara konvensional, khususnya kemoterapi. *Stem cell* memiliki mekanisme pertahanan yang baik dan dapat mendetoksifikasi zat-zat yang berbahaya bagi dirinya. Namun saat ini keberadaan *stem cell* dapat diidentifikasi karena mengekspresikan protein yang unik dari setiap jenisnya. Hipotesis mengenai *stem cell* kanker menyatakan bahwa bila sel tersebut dimatikan maka tumor akan mengalami regresi karena proses diferensiasi maupun apoptosis, dan akhirnya hilang.



Gambar 4. Terapi kanker masa depan yang diharapkan lebih efektif.²

Terapi konvensional dapat mengecilkan tumor dengan menghancurkan mayoritas sel tumor yang pada umumnya memiliki kemampuan proliferasi yang rendah. Jika *stem cell* kanker tidak sensitif terhadap terapi tersebut maka tumor ini akan mampu bertahan dan akan membentuk tumor baru. Namun jika terapi dapat diarahkan pada *stem cell* kanker maka pengobatan menjadi lebih efektif. Walaupun tidak terlihat pengecilan tumor secara langsung, dengan mengarahkan terapi ke *stem cell* kanker hal ini dapat menghentikan pertumbuhan tumor dan mencegah terjadinya metastasis yang pada akhirnya dapat memberikan kesembuhan. Sayangnya telah ditemukan bahwa *stem cell* normal maupun kanker lebih resisten terhadap kemoterapi dibandingkan sel dewasa. Alasan untuk resistensi ini masih belum jelas namun mungkin berhubungan dengan tingginya ekspresi protein anti-apoptosis dan gen multidrug resistance pada *stem cell*.^{2,3}

Pembuatan obat baru yang lebih efektif untuk kanker membutuhkan pemahaman mengenai mekanisme proliferasi seluler *stem cell*. Berawal dari penelitian *stem cell* hematopoietik dan leukemia, saat ini makin dibuktikan bahwa kanker pada organ lain juga memiliki kesamaan *pathway* seluler.

Bmi-1 adalah protein onkogen jenis polycomb yang meregulasi p16 dan p19 yang merupakan gen inhibitor siklus sel. Protein Bmi-1 dibutuhkan oleh DNA untuk reparasi, kehilangan protein ini akan menyebabkan hilangnya kemampuan untuk perbaikan DNA. Bmi-1 digunakan oleh *stem cell* sebagai bagian dari proses *self-renewal* pada sistem saraf pusat maupun perifer namun tidak untuk survival ataupun proses diferensiasi. Selain itu diketahui pula bahwa Bmi-1 menghambat penuaan sel saraf dengan menekan kerja p53. Bmi-1 digunakan untuk proliferasi *stem cell* namun kehilangan Bmi-1 tidak menyebabkan kematian sel.¹⁸

Notch adalah protein membran seluler yang menerima sinyal dari ekstra sel untuk mengirim pesan ke nukleus yang akan memodifikasi ekspresi gen. Cara kerja *Notch* tidak seperti resptor membran pada umumnya, *Notch* berkomunikasi dengan sel lain melalui kontak langsung dengan membran sel. *Notch* berperan dalam regulasi gen yang mengatur proses diferensiasi banyak sel, baik saat embrional maupun saat dewasa. Pada *stem cell* kanker *Notch* berperan dalam proses *self-renewal* dan diferensiasi sel-sel progenitor. *Notch1* dan *Notch4* bekerja mengatur pertumbuhan *stem cell* kelenjar payudara normal, namun

Notch yang bermutasi dapat ditemukan pada tumor payudara (pada mencit percobaan). Pada percobaan mencit ini ditemukan bahwa bila reseptor *Notch* ini di blok maka tidak akan terjadi *self renewal*, proliferasi maupun diferensiasi sel kelenjar payudara. Dengan ini *Notch* dinyatakan sebagai onkogen pertumbuhan tumor payudara.^{19,20}

Sonic Hedgehog (SHH) merupakan salah satu protein sinyal dari golongan *pathway* Hedgehog. Golongan Sonic ini merupakan yang paling banyak dipahami dari golongan Hedgehog lainnya. SHH berfungsi mengatur organogenesis pada embrio dan organisasi sel pada *stem cell* dewasa. SHH berperan dalam membentuk banyak sistem organ antara lain: ekstremitas, otak, *spinal cord*, dan gigi. Mutasi atau defek pada kerja *pathway* Hedgehog dapat menyebabkan gagalnya pembentukan suatu organ. Kerjasama SHH bersama dengan Wnt juga dibuktikan sebagai regulator *self renewal* dan pertumbuhan kanker pada *stem cell*. Kadar SHH dan Wnt meningkat pada pertumbuhan tumor, dan kedua protein ini dibutuhkan oleh tumor untuk mempertahankan diri.^{21,22} Telah ditemukan bahwa zat bernama Cyclopamine dapat melakukan blok terhadap fungsi *pathway* Hedgehog. Saat ini cyclopamine dan derivatnya masih dalam pengembangan untuk pengobatan kanker tertentu yang mengekspresikan peningkatan Hedgehog.^{23,24} Fungsi inhibitor Hedgehog ini juga ternyata juga berpotensi menjadi pencegah proses metastasis.²⁵

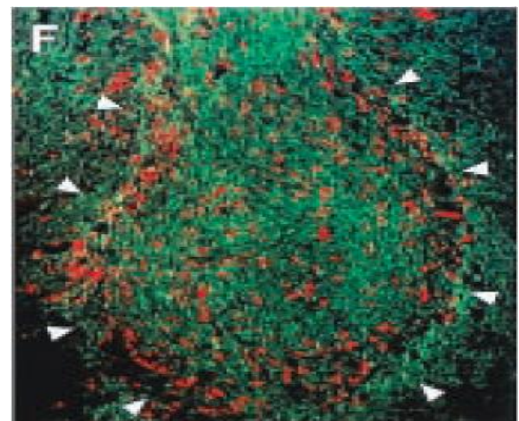
Wnt *signaling pathway* merupakan jaringan protein yang diketahui berperan pada embriogenesis, diferensiasi sel, pertumbuhan kanker, dan bekerja juga pada fisiologi normal hewan maupun manusia. Protein Wnt melekat di reseptor transmembran dimana kompleks protein tersebut akan mengirimkan sinyal berupa β -Catenin kedalam nukleus, yang kemudian akan berikatan dengan faktor transkripsi TCF dan menghasilkan ekspresi gen yang spesifik. Proses kontrol aktivitas β -Catenin didalam sitoplasma diatur oleh Axin dan APC, mereka akan membentuk suatu “*destruction complex*” yang dapat menghancurkan β -Catenin sehingga tidak mencapai nukleus. Bila terjadi mutasi atau kelainan pada APC maupun β -Catenin maka dapat terjadi *self renewal* dan proliferasi yang ekstensif, membuat pertumbuhan suatu jaringan menjadi tidak normal dan terjadilah tumor. Wnt juga merupakan sistem yang menjaga *Stem cell* agar tetap pada kondisi *Self Renewing* dan tidak terdiferensiasi.²⁶

Salah satu cara untuk mengobati kanker adalah dengan mempengaruhi kerja β -Catenin. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) dapat mengganggu kerja β -Catenin, dan cukup menjanjikan dalam pencegahan kanker kolorektal. NSAID menghambat produksi prostaglandin, yang kemudian dapat mengganggu proses transkripsi yang diatur oleh β -Catenin/TCF dependen. Metode lain yang dapat digunakan adalah dengan antagonis alami dari Wnt *pathway*, seperti *secreted frizzled-related proteins* (sFRPs), protein ini melakukan block terhadap interaksi β -Catenin dengan TCF. Peneliti juga mengembangkan adenovirus rekombinan yang dapat meningkatkan paparan β -Catenin dengan APC (*destruction complex*), sehingga dapat menekan jumlah β -Catenin yang menuju nukleus. Selain itu peneliti juga sedang mengembangkan penggunaan antibodi monoklonal untuk mempengaruhi kerja Wnt *pathway* sehingga dapat menyebabkan apoptosis pada sel kanker.

Saat ini terdapat banyak penelitian yang berfokus pada *pathway* Wnt untuk menemukan pengobatan kanker yang lebih baik.^{27,28}

Stem cell yang mengejar tumor

Peneliti telah menemukan bahwa *stem cell* neural dapat mendeteksi dan bermigrasi ke tumor otak. *Stem cell* neural ini mampu tumbuh menjadi berbagai tipe seluler jaringan otak, pada dasarnya *stem cell* ini digunakan untuk mendeteksi dan memperbaiki jaringan saraf yang rusak. Namun pada percobaan ini *stem cell* neural terbukti dapat mengejar dan melekat pada lesi tumor, walaupun disuntikkan pada sembarang daerah di tubuh. *Stem cell* neural disuntikkan ke mencit percobaan yang telah diimplan tumor otak (glioma), *stem cell* tersebut bermigrasi mengelilingi tumor. Kemudian peneliti melakukan modifikasi agar *stem cell* ini dapat membawa “*prodrug*” Cytosine Deaminase (CD). Cytosine Deaminase dapat mengubah 5-FC (5-fluorocytosine) yang aman bagi tubuh menjadi 5-FU (5-fluorouracil) yang bersifat sitotoksik. Kemudian 5-FC disuntikkan ke tubuh mencit yang mengandung tumor, 5-FC berinteraksi dengan CD mengubahnya menjadi 5-FU. Dengan cara inilah *stem cell* neural dapat berguna sebagai pemandu kemoterapi terarah ke lesi tumor. Berdasarkan penelitian ini, lesi tumor berkurang sebanyak 80%.³⁰



Gambar 5. *Stem cell* neural (merah) mengelilingi glioma (hijau).³⁰

Stem cell neural diketahui memiliki kemampuan migrasi yang tinggi dan sepertinya tertarik oleh kelainan patologis pada otak seperti lesi iskemik atau neoplastik. Kemampuan migrasi ini juga dimiliki oleh *stem cell* mesenkim. Karakteristik dari migrasi *stem cell* ini membuatnya berpotensi sebagai vektor terapi genetik pada sistem saraf pusat. Peneliti telah membuktikan bahwa *stem cell* ini dapat dijadikan sebagai media pengiriman gen antikanker atau agen terapeutik enzim prodrug yang selektif hanya menuju lesi kanker, termasuk lesi-lesi metastasis jauhnya. *Stem cell* neural dapat digunakan sebagai *cell replacement therapies* pada berbagai kelainan degeneratif saraf. Sel-sel ini dapat diisolasi, dilakukan manipulasi genetik dan dibiakkan secara *in vitro*.^{31,32}

Stem cell sebagai terapi suportif

Dalam pengobatan kanker terkadang jaringan normal dapat rusak akibat metode terapi saat ini (pembedahan, radiasi, dan kemoterapi). Usai terapi jaringan-jaringan ini kadang mengalami kerusakan yang *irreversible*, penggunaan fungsi regeneratif *stem cell* dapat menjadi pilihan untuk memulihkan sel-sel jaringan rusak tersebut. Saat ini sudah banyak laporan mengenai penggunaan *stem cell* hematopoietik dalam terapi suportif kerusakan sumsum tulang akibat terapi kanker dengan kemoterapi dosis tinggi. Hasil akhir dari penggunaan *stem cell* hematopoietik ini masih meragukan, kadang ada yang memberikan hasil positif namun ada juga yang tidak bermakna.

Penelitian lain dalam penggunaan terapi *stem cell* suportif adalah mengenai kerusakan jaringan kulit akibat terapi radiasi. Kerusakan jaringan normal akibat radiasi masih menjadi masalah dalam pengobatan kanker. Sebuah penelitian tentang penggunaan *stem cell* mesenkim dalam kecelakaan luka bakar akibat radiasi memberikan hasil yang menjanjikan. Mereka menggunakan pendekatan

multidisiplin teknik pembedahan dan terapi selular menggunakan *adult stem cell*.³³

Kesimpulan

Walaupun masih dalam tahap awal, pemahaman *stem cell* telah membuka harapan dalam terapi berbagai penyakit saat ini termasuk kanker. Khusus untuk kanker, *stem cell* digunakan bukan karena kemampuan regeneratifnya, namun karena ditemukan kesamaan dengan sel kanker (*cancer stem cell*). Dengan memahami sifat-sifatnya yang dapat: melahirkan berbagai macam sel dengan fungsi yang spesifik, dapat memperbaharui diri (*self renewal*), dan dapat terus bekerja sepanjang jangka waktu hidup manusia. Disini terlihat bahwa *stem cell* bekerja menjaga fungsi tubuh agar dapat bekerja semestinya. Namun *stem cell* bisa mengalami mutasi dan berefek buruk terhadap kesehatan. Jika kita dapat memanipulasi kerja *stem cell* dan menggunakannya sebagai terapi maka hal ini akan menjadi kontribusi yang sangat besar bagi dunia kesehatan.

Daftar Pustaka

1. Till JE, McCulloch EA. A Direct Measurement of the Radiation Sensitivity of Normal Mouse Bone Marrow Cells. *Radiation Research*. 196 ; 14(2): 213-22.
2. Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying The Principles Of Stem-Cell Biology To Cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2003 December; 3: 895-901
3. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. *Stem cells*, Cancer, and Cancer *Stem cells*. *Nature Reviews Cancer*. 2001 November 1; 414: 105-11
4. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*. 1997 Jul;3(7):730-7.
5. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. Identification of a Cancer *Stem cell* in Human Brain Tumors. *Cancer Res*. 2003 September 15; 63 :5821-8.
6. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003 January 16; 100 (7): 3983-8.
7. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature*. 2007 January 4; 445 (7123): 106-10.
8. Zhang S, Balch C, Chan MW, Lai HC, Matei D, Schilder JM, Yan PS, Huang TH, Nephew KP. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer research*. 2008 June 1; 68 (11): 4311-20.
9. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer *stem cells*. *Cancer research*. 2007 February 1; 67 (3): 1030-7.
10. Maitland NJ, Collins AT. Prostate cancer *stem cells*: a new target for therapy. *J. Clin. Oncol*. 2008 June 10; 26 (17): 2862-70.
11. Lang SH, Frame F, Collins A. Prostate cancer *stem cells*. *J. Pathol*. 2009 January; 217 (2): 299-306.
12. Schatton T, Murphy GF, Frank NY, Yamaura K, Waaga-Gasser AM, Gasser M, Zhan Q, Jordan S, Duncan LM, Weishaupt C, Fuhlbrigge RC, Kupper TS, Sayegh MH, Frank MH. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature*. 2008 January 17; 451 (7176): 345-9.
13. Boiko AD, Razorenova OV, van de Rijn M, Swetter SM, Johnson DL, Ly DP, Butler PD, Yang GP, Joshua B, Kaplan MJ, Longaker MT, Weissman IL. Human melanoma-initiating cells express neural crest nerve growth factor receptor CD271. *Nature*. 2010 July 1; 466 (7302): 133-7.
14. Schmidt P, Kopecky C, Hombach A, Zigrino P, Mauch C, Abken H. Eradication of melanomas by targeted elimination of a minor subset of tumor cells. *PNAS*. 2011 February 8; 108 (6): 2474-9.
15. Civenni G, Walter A, Kobert N, Mihic-Probst D, Zipser M, Belloni B, Seifert B, Moch H, Dummer R, van den Broek M, Sommer L. Human CD271-Positive Melanoma *Stem cells* Associated with Metastasis Establish Tumor Heterogeneity and Long-Term Growth. *Cancer Res*. 2011 March 10; 71 (8): 3098-109.
16. Matsui W, Huff CA, Wang Q, et al. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood*. 2004 March 15; 103 (6): 2332-6.
17. Matsui W, Wang Q, Barber JP, et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, *stem cell* properties, and drug resistance. *Cancer Res*. 2008 January 1; 68 (1): 190-7.
18. Molofsky AV, Pardal R, Iwashita T, Park IK, Clarke MF, Morrison SJ. Bmi-1 dependence distinguishes neural *stem cell* self-renewal from progenitor proliferation. *Nature*. 2003 October 30; 425 (6961): 962-7.

19. Dontu G, Jackson KW, McNicholas E, Kawamura MJ, Abdallah WM, Wicha MS. Role of *Notch* signaling in cell-fate determination of human mammary stem/progenitor cells. *Breast cancer research*. 2004 August 16; BCR 6 (6): R605–15.
20. Diévarit A, Beaulieu N, Jolicoeur P. Involvement of *Notch1* in the development of mouse mammary tumors. *Oncogene*. 1999 October 28; 18 (44): 5973–81.
21. Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM (November 2004). Tissue repair and *stem cell* renewal in carcinogenesis. *Nature*. 2004 November 18; 432 (7015): 324–31.
22. Zhou BP, Hung MC. Wnt, hedgehog and snail: sister pathways that control by GSK-3beta and beta-Trcp in the regulation of metastasis. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. 2005 June; 4 (6): 772–6.
23. Beachy PA, Taipale J, Chen JK, Cooper MK, Wang B, Mann RK, Milenkovic L, Scott MP. Effects of oncogenic mutations in Smoothed and Patched can be reversed by cyclopamine. *Nature*. 2000 August 31; 406 (6799): 1005–9.
24. Bar EE, Chaudhry A, Lin A, Fan X, Schreck K, Matsui W, Piccirillo S, Vescovi AL, DiMeco F, Olivi A, Eberhart CG. Cyclopamine-Mediated Hedgehog Pathway Inhibition Depletes Stem-Like Cancer Cells in Glioblastoma. *Stem cells*, 2007 July 12; 25: 2524–33.
25. Feldmann G, Fendrich V, McGovern K, Bedja D, et al. An orally bioavailable small-molecule inhibitor of Hedgehog signaling inhibits tumor initiation and metastasis in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther*. 2008 September 11; 7(9):2725–35.
26. Nusse R. Wnt signaling and *stem cell* control. *Cell Res*. 2008 April 8; 18 (5): 523–7.
27. Macdonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases. *Developmental Cell*. 2009 July 21; 17(1): 9–26.
28. Luu HH, Zhang R, Haydon RC, Rayburn E, et al. Wnt/ β -catenin Signaling Pathway as Novel Cancer Drug Targets. *Current Cancer Drug Targets*. 2004 December; 4: 653–71.
29. Roboz GJ, Guzman M. Acute Myeloid Leukemia *Stem cells: Seek and Destroy: Models of Leukemogenesis*. *Expert Rev Hematol*. 2009;2(6):663-72.
30. Aboody KS, Brown A, Snyder EY, et al. Neural *stem cells* display extensive tropism for pathology in adult brain: Evidence from intracranial gliomas. *Proc Natl Acad Sci*. 2000 November 7; 97: 12846-51.
31. Müller FJ, Snyder EY, Loring JF. Gene Therapy: Can Neural *Stem cells* deliver ? *Nature Rev. Neurosci*. 2006 January; 7: 75-84.
32. Aboody KS, Najbauer J, Danks MK. Stem and progenitor cell-mediated tumor selective gene therapy Cell-mediated anticancer therapy. *Gene Therapy*. 2008 May; 15: 739-752
33. Lataillade JJ, Doucet C, Bey E, et al. New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal *stem cell* therapy. *Regen.Med*. 2007; 2(5):785-794.



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

MODEL LINEAR KUADRATIK DALAM RADIOTERAPI

Mirna Primasari, Irwan Ramli

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima November 2012
Disetujui Desember 2012

Alamat Korespondensi:
Dr. Mirna Primasari
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta
E mail:
mirnaprimasari.md@gmail.com

Abstrak / Abstract

Dalam mencapai tujuan utama terapi yaitu mencapai kontrol lokal tumor setinggi mungkin dan efek samping pada jaringan normal seminimal mungkin, diperlukan pemahaman yang mendasar mengenai mekanisme kematian sel, baik sel normal maupun sel ganas. Mekanisme kematian tersebut digambarkan oleh model matematis linear kuadrat. Model linear kuadrat memberikan gambaran mengenai rasio α/β , menjadi landasan kuantitatif dari fraksinasi, dan membantu interpretasi *treatment planning*.

Kata kunci: model linear kuadrat, mekanisme kematian sel, rasio α/β , fraksinasi, *treatment planning*

In order to achieve the main goal of therapy, that is the highest rate of local control and the lowest rate of side effects to normal tissues, basic understanding of cell death mechanism is required. The cell death mechanism is best described in the form of linear-quadratic model. Linear-quadratic curve gives an overview of α/β ratio, fractionation quantitative basis, also assists in interpreting the treatment planning.

Keywords: linear quadratic model, cell death mechanism, α/β ratio, fractionation, *treatment planning*

Hak cipta ©2013 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Radiasi sebagai pengobatan keganasan telah dipelopori oleh dr. Charles L. Leonard.¹ Untuk mencapai tujuan kontrol lokal dengan efek samping seminimal mungkin, berbagai eksperimen telah dilakukan untuk memahami bagaimana cara mengeradikasi sel tumor dengan efektif, bagaimana respons sel tumor dan sel normal terhadap radiasi, dan sebagainya. Data-data eksperimental inilah yang kemudian disusun menjadi sebuah model kematian sel.²

Model kematian sel yang pertama dipublikasikan adalah model Strandqvist pada tahun 1944, yang menitikberatkan pada total dosis dan efek akut pada jaringan. Model tersebut kemudian diperbaiki oleh Ellis pada tahun 1966 yang memperhitungkan overall treatment time dengan dosis perfraksi, serta jumlah fraksi. Tetapi ternyata model inipun kurang sempurna karena hanya memperhitungkan efek akut saja tanpa memperhitungkan efek lambat. Pada tahun 1972, Douglas dan Fowler menyempurnakan model sebelumnya dan mempublikasikan tentang model linear-kuadrat yang menjadi salah satu dasar terapi radiasi yang penting hingga sekarang.¹⁻³ Dosis perfraksi dan jumlah fraksinasi yang

diberikan mempunyai dasar penghitungan dosis ekuivalen biologis dari model linear-kuadrat.

Model ini mempunyai banyak implikasi serta kegunaan, terutama dengan kecanggihannya dan kemajuan teknik radioterapi, keduanya saling melengkapi sehingga terapi yang diberikan dapat mencapai tingkat kontrol lokal yang tinggi dengan makin mengurangi efek akut dan lambat pada jaringan sehat.

Dari segi keamanan, model linear-kuadrat ini dapat menjadi berbahaya bila diinterpretasikan secara salah. Salah satu contoh kesalahan interpretasi yang paling sering terjadi adalah pada *double trouble phenomenon*.²

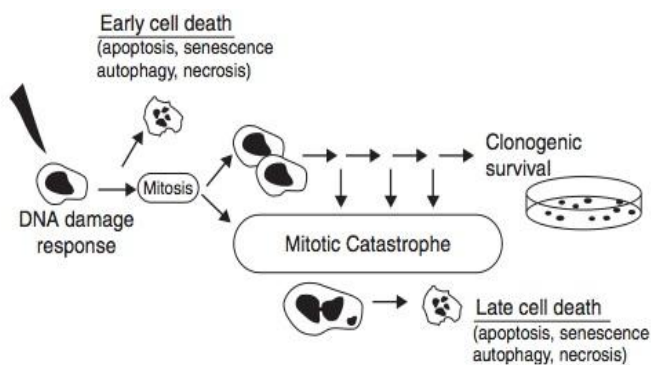
Kematian Sel Akibat Radiasi

Pada pemberian sinar pengion/ radiasi pada jaringan, terjadi interaksi baik secara langsung dan tidak langsung pada sel yang pada akhirnya dapat menimbulkan kerusakan dan kematian sel. Interaksi tersebut dapat terjadi baik pada sel ganas maupun pada sel normal.⁴

1. Mekanisme Kematian Sel Akibat Radiasi

Radiasi dapat merusak DNA secara permanen yang merupakan mekanisme utama dari kematian sel. Interaksi langsung dapat berupa pemutusan rantai DNA, baik pemutusan tunggal maupun ganda. Sementara itu interaksi tidak langsung terjadi akibat interaksi sinar pengion dengan jaringan di sekitarnya yang menghasilkan komponen radikal bebas yang dapat merusak kromosom sel.³

Secara garis besar, kematian sel tersebut dapat dibagi berdasarkan waktu dan tipe kematian sel setelah radiasi. Keduanya merupakan satu kesatuan dalam sebuah alur yang tidak terpisahkan. Adapun secara skematis alur kematian sel dapat dilihat pada gambar berikut.⁴



Gambar 1. Skematis kematian sel setelah radiasi⁴

2. Tipe Kematian Sel

Berbagai tipe kematian sel dapat terjadi pada satu sel yang sama, dengan pengaktifan jalur yang berbeda. Tanpa memperhitungkan faktor waktu terjadinya kematian, tipe kematian sel dapat dibedakan menjadi:

a. Apoptosis

Proses apoptosis merupakan proses fisiologis untuk menjaga homeostasis tubuh, dimana tubuh mempunyai mekanisme untuk “membuang” sel-sel yang sudah tua, sel yang rusak karena infeksi atau radiasi, serta proliferasi sel yang berlebihan. Kematian secara apoptosis merupakan kematian sel yang terprogram tipe I, dimana rangkaian proses tersebut sering diaktivasi oleh gen supresor tumor p53 dan merupakan peran aktif dari sel yang mematikan diri sendiri bila sel tersebut menyimpang (morfologi, sifat, dll) dari sel normal yang seharusnya ada. Pada apoptosis tidak terjadi proses inflamasi/ tidak ada pelepasan mediator-mediator inflamasi dan sisa-sisa sel yang hancur difagositosis langsung oleh sel-sel lain di sekitarnya.

b. Nekrosis

Nekrosis terjadi akibat kondisi eksternal yang tidak memungkinkan untuk berlangsungnya kehidupan fisiologis normal. Contoh dari kondisi tersebut adalah perubahan ekstrim dari pH, ketidakseimbangan ion dan kehilangan energi sel untuk bermetabolisme. Nekrosis jaringan biasa terjadi setelah proses infeksi, inflamasi atau iskemia, tumor, radiasi. Pada stress oksidatif pada sel, aktivasi p53 juga dapat mempengaruhi permeabilitas membran lisosom yang pada akhirnya menginduksi terjadinya nekrosis.^{1,3,4}

c. Autofagi

Autofagi diartikan sebagai proses mencerna bagian dari sitoplasma sendiri untuk mendapatkan energi. Kondisi ini dijumpai pada kondisi malnutrisi. Selain fungsi pertahanan hidup, autofagi juga merupakan kematian sel terprogram tipe 2 yang terjadi setelah radiasi.^{1,3,4}

d. Senescence/ proses penuaan

Pada tipe kematian sel ini, dijelaskan bahwa terjadi “penuaan dini” pada sel sehingga sel tidak dapat melakukan pembelahan lagi secara permanen. Sel tetap ada dan intak/ tidak rusak, serta tetap dapat berfungsi secara normal.^{1,3,4}

e. Mitotic catastrophe

Mitotic catastrophe adalah kematian sel yang terjadi akibat proses mitosis pada sel dengan defek kromosom/ DNA. Proses kematian ini terjadi bila sel memasuki fase mitosis dalam keadaan kerusakan DNA yang tidak direparasi sama sekali atau tidak direparasi dengan benar. Keadaan ini sering terjadi pada sel-sel yang telah mendapatkan radiasi. Proses ini juga mencetuskan aktivasi jalur kematian sel yang lain, seperti apoptosis, penuaan dini, autofagi atau nekrosis.

3. Waktu Kematian Sel

Sel dapat mati dengan jalur dan cara yang berbeda, dan dapat terjadi relatif langsung setelah radiasi sebelum pembelahan sel ataupun secara lambat setelah pembelahan.

Bila dilihat dari waktu terjadinya kematian sel, maka dapat dibagi menjadi:

a. Kematian Sel Awal: Premitosis / *Interphase Death*

Pada beberapa jenis sel, kematian sel terjadi dengan sangat cepat yaitu dalam waktu beberapa jam saja setelah radiasi. Kematian sel premitosis ini dapat disebut juga kematian sel interfase terbatas hanya pada jaringan dengan kemampuan proliferasi cepat.^{3,4} Contoh sel berproliferasi cepat adalah: limfosit, spermatogonia, folikel rambut, usus halus, timosit, dan dapat terlihat jelas pada kanker yang berasal dari sel-sel tersebut, seperti limfoma.¹

Tabel 1. Tipe kematian sel dari morfologi dan metode deteksi⁴

Type of cell death	Morphological changes			Biochemical feature	Common detection methods
	Nucleus	Cell membrane	Cytoplasm		
Apoptosis	Chromatin condensation; nuclear fragmentation; DNA laddering	Blebbing	Fragmentation (formation of apoptotic bodies)	Caspase-dependent	Electron microscopy; TUNEL staining; annexin staining; caspase-activity assays; DNA-fragmentation assays; detection of increased number of cells in sub-G1/G0; detection of changes in mitochondrial membrane potential
Autophagy	Partial chromatin condensation; no DNA laddering	Blebbing	Increased number of autophagic vesicles	Caspase-independent; increased lysosomal activity	Electron microscopy; protein degradation assays, assay for marker-protein translocation to autophagic membrane
Necrosis	Clumping and random degradation of nuclear DNA	Swelling; rupture	Increased vacuolization; organelle degeneration; mitochondrial swelling	-	Electron microscopy; nuclear staining (usually negative); detection of inflammation and damage in surrounding tissues
Senescence	Distinct heterochromatic structure (senescence-associated heterochromatic foci)	-	Flattening and increased granularity	SA- β -gal activity	Electron microscopy; SA- β -gal staining; growth-arrest assays
Mitotic catastrophe	Multiple micronuclei; nuclear fragmentation; dicentric chromosomes	-	-	Caspase-independent (at early stage), abnormal CDK1/cyclin B activation	Electron microscopy; assays for mitotic marker (MPM2); TUNEL staining

b. Kematian Sel Lanjut: pasca mitosis

Mayoritas sel mengalami kematian sel beberapa saat setelah radiasi, bahkan mampu melakukan fungsi dan membelah diri beberapa kali dulu sebelum akhirnya mati. Kematian sel yang tergolong dalam kategori ini adalah kematian sel akibat kerusakan yang makin parah terjadi saat mitotic catastrophe sehingga mencetuskan apoptosis, nekrosis, autofagi, *senescence* yang teraktivasi sebagai akibat dari kerusakan tersebut.^{3,4}

Efek Akut dan Efek Lambat pada Jaringan Normal setelah radiasi

Terminologi efek akut, subakut dan efek lambat pada jaringan normal mengacu pada waktu terbentuk injuri dari jaringan normal. Jangka waktu untuk terjadinya injuri tersebut tergantung kepada pembaharuan dari masing-masing jaringan, yang berhubungan dengan diferensiasi, kematian dan regenerasi sel. Terdapat perbedaan dari kinetik masing-masing tipe sel dalam jaringan yang berkaitan dengan patogenesis respons tersebut.¹⁻⁴

Perbedaan tersebut memunculkan istilah “early responding tissue” dan “late responding tissue”. *Early responding tissue* adalah jaringan yang memiliki reaksi cepat terhadap radiasi, sedangkan *late responding tissue* adalah jaringan yang memiliki reaksi lambat terhadap radiasi. Dalam suatu jaringan atau bahkan organ tersusun dari berbagai macam komponen sel, yang memungkinkan

untuk terjadinya lebih dari satu respons pada jaringan yang sama.⁴

1. Efek Akut

Terjadi dalam jangka waktu sampai dengan 6-8 minggu setelah radiasi dan terjadi pada sel-sel yang melakukan proliferasi cepat, contohnya adalah mukosa gastrointestinal, sumsum tulang, kulit, mukosa orofaring dan mukosa esofagus. Pada jaringan tersebut terdapat sel-sel progenitor dengan tingkat proliferasi tinggi, yang berdiferensiasi menghasilkan sel-sel matur fungsional.^{3,4}

Keparahan kerusakan jaringan tergantung dari luasnya kerusakan sel progenitor/ sel punca dan waktu yang dibutuhkan untuk terbentuknya sel-sel punca dan fungsional baru. Fraksinasi dosis sangat berperan untuk mengurangi tingkat keparahan dari reaksi akut karena memberikan tenggang waktu untuk regenerasi sel progenitor, dari satu terapi ke terapi berikutnya. Total dosis yang besar akan memperberat efek akut dari jaringan normal, karena makin banyaknya sel-sel fungsional yang mati.^{3,4}

2. Efek Subakut

Efek pada beberapa jaringan baru muncul beberapa bulan setelah radiasi, yang menandakan kegagalan repopulasi sel yang berproliferasi lebih lambat. Gejala yang muncul bervariasi, mulai dari ringan sampai dengan berat. Efek subakut yang sering terjadi misalnya sindrom *Lhermitte* pasca radiasi medula spinalis, somnolens pasca

radiasi otak dan pneumonitis radiasi yang terjadi 2-3 bulan setelah radiasi paru. Respons radiasi yang sifatnya subakut diasosiasikan dengan kerusakan progresif yang lambat, sering terjadi dalam fase reparasi/ remodeling dari jaringan yang diradiasi, sebelum terjadinya efek lambat.^{3,4}

3. Efek Lambat

Efek lambat akibat radiasi pada jaringan normal dapat menjadi sangat parah dengan kadang tidak dapat pulih sepenuhnya seperti sebelum radiasi. Contoh dari sel-sel proliferasi lambat tersebut adalah oligodendroglia pada susunan saraf pusat, sel Schwann pada saraf perifer, epitel tubulus pada ginjal, endotel pada pembuluh darah, fibroblas pada dermis, osteoblas, kondroblas, dan lain-lain

Beberapa efek lambat terjadi dalam hitungan belasan tahun dan bahkan puluhan, tetapi dengan makin meningkatnya angka harapan hidup penderita kanker maka makin banyak efek lambat yang ditemukan.

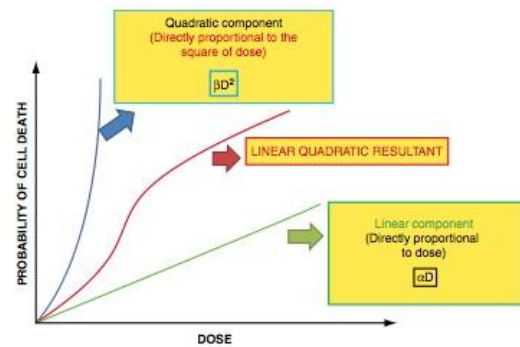
Perbedaan dengan jaringan reaksi akut adalah pada jaringan reaksi lambat mengandung sel-sel yang tidak tersusun secara hirarki dan cenderung lebih fleksibel. Sel-sel yang fungsional sekaligus memiliki kemampuan untuk berproliferasi sesuai kebutuhan. Sel yang proliferasif juga dapat berfungsi seperti sel fungsional. Keterbatasan relatif dari jaringan reaksi lambat untuk melakukan repopulasi koloni sel punca membuat reaksi radiasi pada jaringan menjadi lebih berat dan bahkan mengganggu kualitas hidup dari penderita. Kenaikan dosis perfraksi menyebabkan perubahan pada reaksi lambat terjadi lebih cepat. Hal tersebut dapat terjadi karena ketika dosis perfraksi dalam jumlah besar diberikan, lebih banyak sel berproliferasi lambat akan mati sementara sisanya mengalami *mitosis avalanche* dan semakin sedikit sel dalam siklus sel yang dapat memperbaiki diri sebelum akhirnya mati.⁴

4. Consequential Late Effect

Efek lambat yang terjadi berhubungan dengan efek akut yang luas dan berat, dan terjadi pada organ yang sama. Pada efek akut akibat radiasi, terjadi deplesi sel sehingga barrier alami dari jaringan rusak yang kemudian menjadi lebih rentan terhadap trauma mekanis maupun kimiawi, dan mengakibatkan trauma tambahan pada jaringan tersebut yang akhirnya menyebabkan sekuelae efek lambat ini.⁵ Oleh karena itu, CLE paling banyak ditemukan di kulit, atau mukosa (mukosa saluran cerna atau urinarius).^{4,5} Secara radiobiologis, *consequential late effect* mempunyai parameter radiobiologi yang sama dengan efek akut, dan bertolak belakang dengan efek lambat. Efek dosis fraksinasi, dan *overall treatment time* terhadap efek akut dan CLE sama tetapi berlawanan dengan efek lambat yang murni.⁵

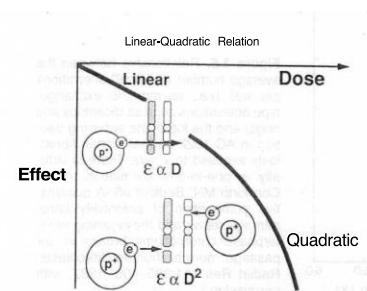
Model Linear Kuadratik

Model linear kuadratik adalah model yang menggambarkan mekanisme dasar dari kematian sel akibat radiasi, baik pada sel tumor dan sel normal. Model ini sebenarnya hanya merupakan model matematis sebagai acuan. Adanya suatu model diharapkan dapat membantu membuat keputusan klinis dalam terapi berdasarkan data eksperimental yang sudah ada, termasuk memprediksikan hasil dari terapi ketika kita melakukan perubahan pola terapi, misalkan perubahan dosis ataupun *overall treatment time*.



Gambar 2. Linear kuadratik Model⁴

Model linear kuadratik mempunyai dua komponen utama, yang pertama adalah komponen linear. Komponen linear tersebut digambarkan dengan garis lurus/ aritmetikal, yang menunjukkan bahwa kematian sel berbanding lurus dengan dosis (αD). Komponen lainnya menggambarkan bahwa kematian sel berbanding lurus dengan kuadrat dari dosis, yang disebut dengan komponen kuadratik.^{1,6}



Gambar 3. Hubungan antara dosis dengan efek radiasi pada sel²

Gambar 3 menggambarkan pada komponen linear, dosis rendah sudah dapat mengakibatkan pemutusan kedua rantai DNA (*double strand breaks*) terjadi akibat interaksi elektron tunggal pada absorpsi sinar foton atau sinar x atau sinar γ . Kemungkinan terjadinya aberasi kromosom/ DNA yang letal ini berbanding lurus dengan dosis. Jadi semakin besar dosis yang diberikan maka semakin banyak kerusakan yang terjadi.²

Pada dosis yang lebih tinggi, pemutusan dua rantai DNA dapat terjadi akibat dua elektron yang berbeda. Kemungkinan dari interaksi ini proporsional dengan kuadrat dari dosis yang diberikan.²

1. Interpretasi Model Linear Kuadratik Dalam *Survival Curve*

Cell survival curve adalah kurva yang menggambarkan efek dari berbagai dosis yang diberikan terhadap *surviving fraction*. Sementara, *surviving fraction* itu sendiri diartikan sebagai perbandingan rasio koloni sel yang masih dapat terbentuk setelah radiasi dibanding jumlah sel awal

(*plating efficiency* radiasi) dengan rasio koloni sel yang terbentuk dibanding jumlah sel awal dalam keadaan tidak diradiasi (*plating efficiency* normal). Jadi secara mudah dapat diartikan bahwa *surviving fraction* adalah persentase koloni yang terbentuk dari sel-sel pasca radiasi yang dapat bertahan hidup dalam arti masih memiliki kemampuan untuk bereproduksi dan membentuk koloni tersebut.^{6,7}

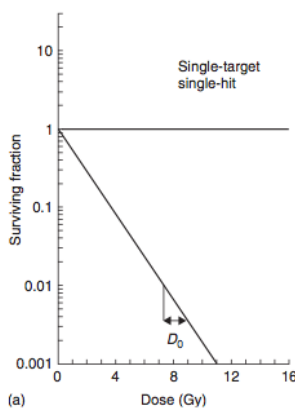
Kematian sel akibat radiasi berdasarkan dari prinsip probabilitas. Diasumsikan bahwa untuk dapat menyebabkan kematian, radiasi harus mengenai/menginaktivasi molekul target tertentu di dalam sel.^{6,7}

Terdapat dua versi dari cara radiasi ini dapat mengenai target tersebut:

a. *Single hit-single target*

Diasumsikan bahwa hanya ada satu target yang harus dikenai untuk dapat menyebabkan kematian sel, dan satu tembakan pada target tersebut cukup untuk menyebabkan kematian sel.⁷ Diasumsikan bahwa selama radiasi, terdapat banyak “tembakan” pada sel-sel yang berbeda, tetapi probabilitas untuk tembakan berikutnya terkena pada sel yang sama adalah sangat kecil. D_0 adalah dosis rata-rata dalam satu tembakan per sel target. Dosis sebesar D_0 Gy menurunkan survival dari 0,01 ke 0,0037 seperti pada gambar di atas.

Secara praktis kurva linear menggambarkan bahwa sel yang mendapatkan dosis lebih besar dari D_0 akan mati dan sisanya akan bertahan hidup.⁷

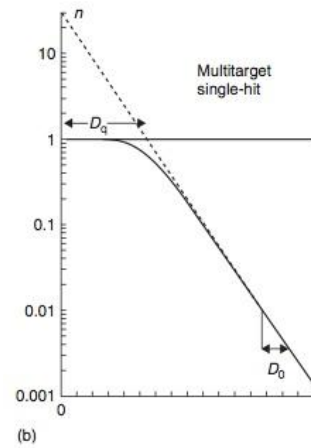


Gambar 4. Kurva single hit single target⁷

Kurva di atas menggambarkan respons radiasi pada beberapa keadaan, seperti: sel-sel normal maupun ganas yang sensitif terhadap radiasi, respons terhadap radiasi dengan *Linear Energy Transfer* (LET) tinggi.^{2,7}

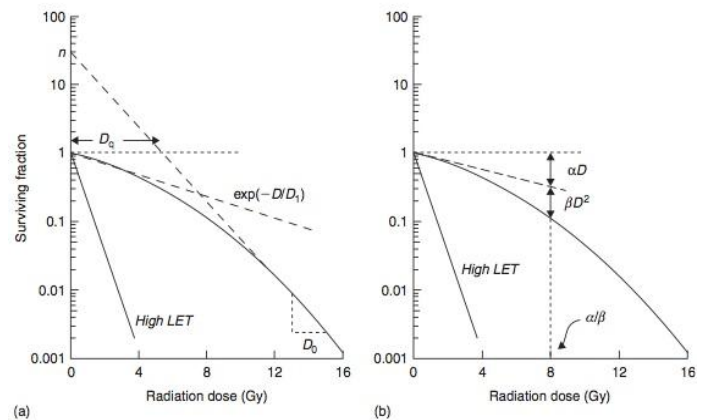
b. *Single hit-multi target*

Pada teori ini diasumsikan bahwa satu tembakan radiasi pada satu sel dapat mengenai beberapa target pada sel tersebut, seperti pemutusan di beberapa tempat pada rantai DNA (gambar 3). Teori ini berlaku untuk sel-sel mamalia secara umum, yang respons terhadap radiasi digambarkan dengan kurva yang “berbahu”.



Gambar 5. Kurva single hit multi target⁷

Pada dosis yang lebih rendah, kurva ini menghasilkan respons garis lurus, yang adalah bagian dari bahu kurva, artinya pada dosis-dosis rendah tersebut tidak terdapat perubahan *surviving fraction* yang berarti. Hal ini bertentangan dengan kurva pertama yang menggambarkan kematian sel pada dosis rendah, serta adanya bukti yang menunjukkan kematian sel signifikan dengan dosis rendah. Oleh karena itu, disusun suatu kurva dengan menambahkan komponen single target yang disebut dengan kurva dua komponen.^{3,7}



Gambar 6.a. kurva 2 komponen b.kurva linear-kuadratik⁷

Meskipun demikian, kurva dua komponen ini memiliki kelemahan bahwa pada D_q ($D_q = \text{quasi threshold dose}$), perubahan pada *survival curve* hampir berbentuk linear, dan bila akan dikoreksi akan menjadi model yang terlalu rumit dengan parameter yang lebih banyak lagi. Akhirnya, dengan penghitungan polinomial, didapatkan 0 sebagai bentuk konstan, dimana *surviving fraction* adalah 1 pada dosis 0 Gy. Dengan demikian, didapatkan kurva linear

kuadratik yang lebih baik, pada kurva ini terus melengkung, tanpa adanya “bahu” atau garis lurus, sehingga lebih dapat menginterpretasikan survival pada dosis yang rendah.⁷

Komponen linear merepresentasikan sel yang setelah teradiasi langsung mengalami kematian sel, sering terlihat pada radiasi dengan LET/ *linear energy transfer* tinggi, dan kematian sel yang dominan adalah jenis apoptosis dan mitotik. Komponen kuadratik menggambarkan sel yang dengan kematian lambat, serta mempunyai mekanisme reparasi setelah radiasi, sering pada radiasi dengan *linear energy transfer* yang rendah dan kematian sel yang dominan adalah jenis mitotik dan jenis kematian sel lambat.⁷ Bila komponen kuadratik ini lebih mendominasi, maka *cell survival curve* yang terbentuk akan melengkung seperti di atas.

Dari *LQ model* dan *survival curve* tersebut di atas, dapat diturunkan suatu rumus persamaan untuk dosis ekuivalen secara biologis.

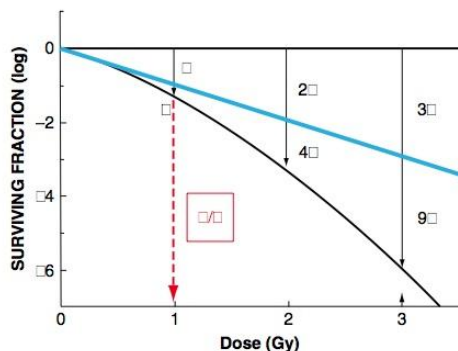
Bila efek total dari keseluruhan radiasi, baik yang *single target* dan *multi target* digabung diperoleh $\alpha d + \beta d^2$ dan dapat diperoleh persamaan.⁶

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

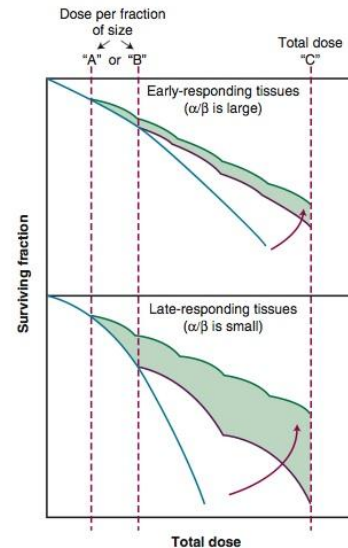
2. Interpretasi Dalam rasio α/β

Hubungan antara *survival curve* dengan *LQ model* juga mempunyai kegunaan untuk menetapkan rasio α/β . Rasio α/β didapatkan dari perbandingan dimana komponen linear dan kuadratik adalah ekuivalen atau perbandingan jumlah kematian sel secara langsung dengan jumlah kematian sel secara tidak langsung yang sama.⁶ Nilai rasio ini didapatkan sebesar 10 Gy untuk respons tumor dan efek akut pada jaringan normal, serta 3 Gy pada efek lambat pada jaringan normal.

Masing-masing jenis tumor dan jaringan sebenarnya mempunyai nilai masing-masing yang berbeda.⁶



Gambar 7. Rasio α/β ⁶



Gambar 8. Perbandingan *dose-response curve* pada *early* dan *late responding tissue*⁸

Pada gambar tersebut di atas, jaringan dengan respons langsung/cepat terhadap radiasi, dengan bentuk kurva kematian sel secara linear menunjukkan bahwa jaringan lebih sensitif terhadap perubahan dosis radiasi serta memiliki rasio α/β yang lebih besar. Bila dibandingkan jaringan yang berrespons tidak langsung/lambat terhadap radiasi, jaringan tersebut memiliki rasio α/β lebih kecil menunjukkan bahwa jaringan lebih tidak sensitif terhadap perubahan dosis total radiasi.⁸

Studi lebih lanjut kemudian menggambarkan rasio α/β yang lebih representatif untuk digunakan pada manusia, karena bagaimanapun juga pasti terdapat perbedaan dengan hewan coba. Selama ini, untuk kemudahan penghitungan, digunakan rasio α/β generik untuk efek akut seluruh jaringan normal dan tumor adalah 3 dan untuk efek lambat adalah 10. Pola penggunaan demikian tidak dianjurkan lagi, mengingat variabilitas dari masing-masing organ yang cukup besar serta karakteristik masing-masing tumor yang berbeda.⁸

3. Aplikasi Linear Kuadratik

a. Justifikasi Penilaian Klinis Untuk Fraksinasi

Konsep dasar dari fraksinasi ditemukan ketika dilakukan percobaan untuk mensterilkan domba jantan pada tahun 1920-1930an. Pada percobaan tersebut disimpulkan bahwa tujuan mensterilkan; yang dianalogkan dengan tumor, dapat dicapai dalam beberapa dosis terbagi, dan tanpa menimbulkan efek signifikan pada kulit skrotum, yang dianalogkan dengan efek samping pada jaringan sehat.^{1,2}

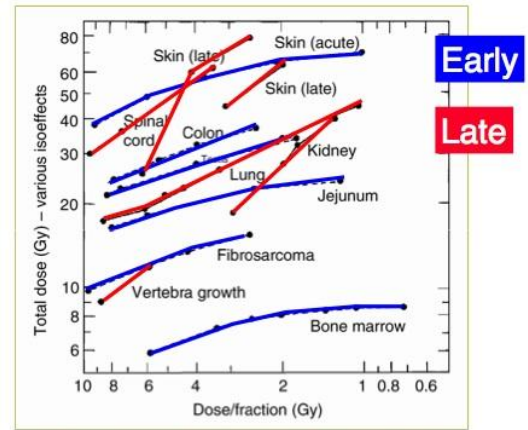
Hubungan antara dosis total dan dosis perfraksi untuk *late responding tissue*, *acute responding tissue* dan tumor memberikan informasi dasar yang diperlukan untuk mengoptimalkan terapi radiasi dengan cara menyesuaikan dosis per fraksi dan jumlah fraksinasi yang akan diberikan.⁸

Salah satu publikasi penting dalam sejarah radioterapi adalah publikasi mengenai survei dari efek isoelek dari berbagai jaringan normal, pada hewan coba tikus. Masing-masing dari investigasi yang dimasukkan ke

dalam grafik ini adalah studi dari respons jaringan normal terhadap radiasi terfraksinasi menggunakan serangkaian tingkat dosis perfraksi. Untuk meminimalisir efek repopulasi, studi dibatasi hanya pada OTT/ *overall treatment time pendek* dengan penggunaan radiasi multipel perhari sehingga hasilnya murni merupakan pengaruh dari dosis perfraksi terhadap respons, tanpa keterlibatan faktor perancu berupa kemungkinan repopulasi.⁸

Bila sumbu vertikal dideduksikan sebagai dosis toleransi jaringan, dapat disimpulkan bahwa dengan menggunakan dosis perfraksi yang lebih rendah akan lebih menghindari/ sparing efek lambat bila dosis total juga disesuaikan agar reaksi akut tidak bertambah.⁸

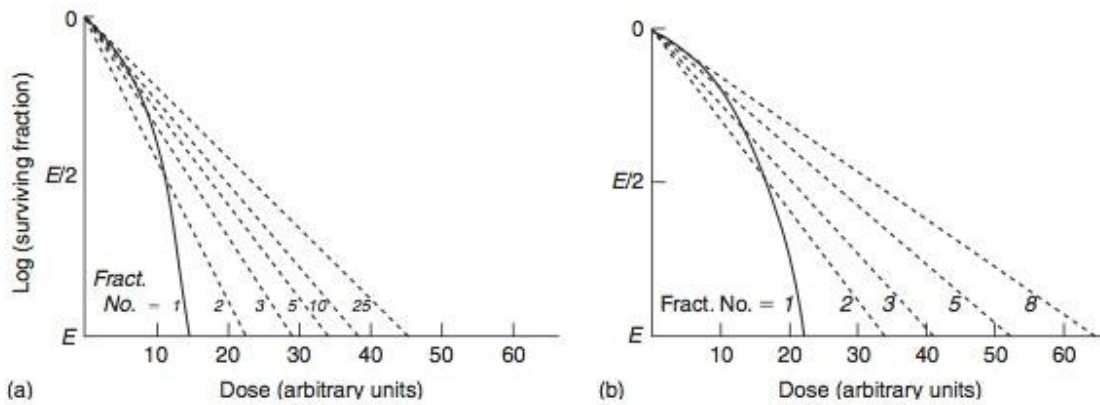
Model linear kuadratik dapat digunakan untuk menggambarkan hubungan antara dosis total isoeftif dengan dosis perfraksi pada fraksinasi. Model ini merupakan landasan kuantitatif pada dosis agar reaksi akut



Thames et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 8, 219, 1982

Gambar 9. Kurva isoeftif berbagai jaringan⁹

dan lambat yang terjadi masih dalam batas toleransi tanpa mengurangi kontrol lokal pada tumor, pada saat terjadi perubahan dosis perfraksi dan dosis total dalam terapi yang diberikan pada pasien.



Gambar 10. Survival curve skematik untuk sel-sel target pada (a) acute responding normal tissue (b) late responding normal tissue.¹⁰

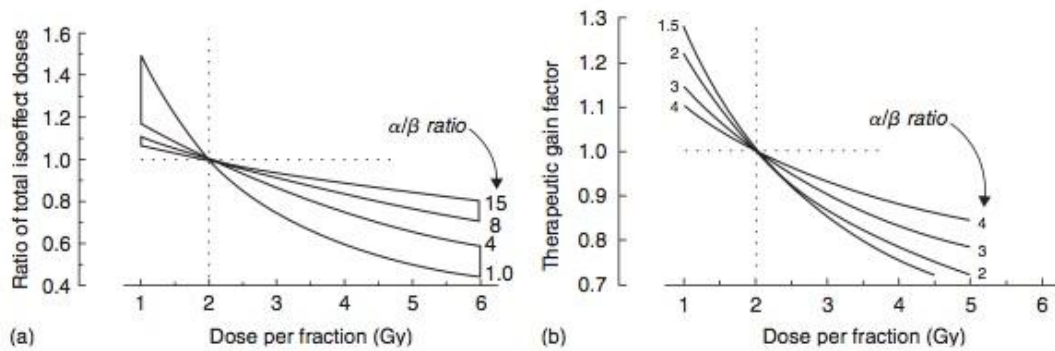
Pada gambar a di atas ditunjukkan mengenai efek akut pada jaringan normal, E adalah jumlah surviving fraction yang dihitung secara logaritmik. Pada pemberian dosis awal di garis tebal, jumlah surviving fraction sebesar E/2 dapat dicapai dengan pemberian kurang lebih 11 Gy, dan jumlah sebesar E dicapai dengan pemberian dosis tambahan sebesar yang sama. Jumlah E tersebut juga dapat dicapai dengan pemberian langsung sebesar 14 Gy. Jadi 22 Gy dalam 2 fraksi memiliki isoeftif total dosis yang sama dengan 14 Gy untuk efek akut. Gambar b juga memiliki makna yang sama, tetapi pada kurva, dapat terlihat bahwa rasio α/β lebih kecil, dengan kelengkungan yang lebih besar, sehingga isoeftif total dosis meningkat lebih banyak dan cepat dengan peningkatan jumlah fraksi.¹⁰

Untuk penghitungan isoeftif dalam berbagai jaringan, nilai E dan α adalah konstan, sehingga dapat ditarik suatu persamaan isoeftif yang berguna untuk berbagai perhitungan dosis fraksinasi. Persamaan ini pertama kali ditemukan oleh Withers et al pada tahun 1983,

dan digunakan secara luas untuk perhitungan dosis ekuivalen.¹⁰

$$\frac{D_2}{D_1} = \frac{d_1 + (\alpha/\beta)}{d_2 + (\alpha/\beta)}$$

Lebih lanjut lagi, dapat dilihat dari gambar di bawah ini, bila dosis perfraksi dinaikkan di atas dosis referensi 2 Gy, dosis isoeftif turun lebih cepat untuk *late responding tissue* dibandingkan dengan *early responding tissue*. Hal sebaliknya terjadi bila dosis diturunkan di bawah 2 Gy, maka dosis isoeftif akan meningkat cepat pada *late responding tissue*. *Late responding tissue* lebih sensitif terhadap perubahan dosis perfraksi.¹⁰



Gambar 11(a). kurva isoeфек berdasar model linear kuadratik dari beragam rasio α/β . (b). kurva keuntungan terapi yang didapatkan dari berbagai rasio α/β pada jaringan normal.¹⁰

Dosis lebih dari 2 Gy perfraksi dapat disebutkan sebagai hipofraksinasi dan dosis di bawah 2 Gy perfraksi disebut hiperfraksinasi. Terminologi tersebut dengan dasar hipofraksi melibatkan fraksi yang lebih sedikit, sementara hiperfraksinasi melibatkan fraksi yang lebih banyak. Dalam hal ini *overall treatment time* maupun jarak waktu antar fraksi diabaikan.

Hiperfraksi diprediksikan lebih menguntungkan dari segi terapeutik dan hipofraksinasi sebaliknya. Meskipun demikian, hipofraksinasi dapat digunakan sebagai salah satu cara paling tepat untuk mempercepat terapi dengan memperpendek *overall treatment time*. Pada beberapa jenis tumor, hal ini menguntungkan untuk memperpendek jadwal dibandingkan dengan jadwal yang lebih panjang baik dalam hal kontrol tumor maupun efek jaringan lambat. Harus diperhatikan juga bahwa hal ini tidak berlaku pada beberapa tumor dengan rasio α/B rendah. Jika pada kasus tertentu total dosis tidak dapat dinaikkan sampai pada dosis perfraksi maksimal dari *late responding tissue* karena adanya efek akut yang berat, maka keuntungan terapi dari hiperfraksinasi juga akan lebih kecil.¹⁰

b. Interpretasi *Treatment Planning*

Pada *treatment planning*, tujuan yang ingin dicapai adalah mendapatkan distribusi dosis yang sehomogen mungkin pada jaringan tumor. Ada kalanya dalam pembuatan *treatment planning*, terdapat *hot spot*. *Hot spot* tersebut tidak hanya memperoleh dosis total yang lebih besar, tetapi juga dosis perfraksi yang lebih besar. Fenomena ini disebut dengan *double trouble phenomenon*, istilah tersebut ditemukan oleh Withers.¹¹

Demikian juga halnya dengan adanya *geographic miss* ataupun pertemuan antara dua lapangan yang memungkinkan terjadinya bagian yang mengalami hot spot ataupun cold spot. Ada kemungkinan terdapat bagian-bagian tertentu yang mendapatkan dosis perfraksi serta total dosis lebih kecil atau lebih besar dari dosis yang terencana, tapi "tidak terlihat".

Perbedaan dosis total dan dosis perfraksi ini mempunyai efek radiobiologis yang berbeda. Secara radiobiologis, jaringan yang mendapatkan dosis perfraksi lebih besar akan mengalami efek lambat yang lebih besar. Begitu pula harus diperhatikan rasio α/β , karena tiap sel dan jaringan memiliki rasio yang berbeda.^{11,12} Contohnya: dosis 35% pada jaringan otak tidak akan 'sama' dengan pada medulla spinalis, karena rasio α/B yang berbeda antar keduanya.

Evaluasi secara radiobiologis mencakup dosis perfraksi dan total dosis, terutama pada volume yang besar dan variasi dosis yang banyak, serta dimana ada kemungkinan pemberian dosis perfraksi yang lebih besar. Meskipun tidak rutin dilakukan, pertimbangan radiobiologis dalam penilaian DVH sebaiknya dilakukan pada pasien yang mengalami efek samping.

Untuk mencegah terjadinya fenomena tersebut, dapat dilakukan dengan:^{11,12}

- IMRT, memungkinkan untuk distribusi dosis homogen pada volume tumor dengan mengurangi efek pada jaringan sehat. Meskipun demikian pada IMRT juga harus dilakukan dengan sangat hati-hati, karena sangat rentan terjadinya *geographic miss* bila terjadi perubahan sedikit saja, baik itu dalam hal *positioning*, habitus pasien, maupun pembesaran atau pengecilan tumor.
- Selain penghitungan isodosis secara fisika, dilakukan juga penghitungan secara radiobiologis, sehingga dapat juga dilakukan perhitungan dosis biologis ekuivalen untuk yang "underdose" maupun "overdose"

c. Penghitungan Dosis Ekuivalen Secara Biologi

Kasus paling sederhana yang harus diperhatikan adalah ketika melakukan perubahan dosis per fraksi tanpa merubah keseluruhan waktu terapi dan ketika reparasi sel inkomplit antara dosis per fraksi diabaikan.¹² Formula Wither digunakan untuk merubah dosis keseluruhan (D) yang diberikan dosis per fraksi (d) menjadi dosis isoeфекtif pada 2Gy perfraksi :

$$EQD_2 = D \frac{d + (\alpha/\beta)}{2 + (\alpha/\beta)}$$

Pada persamaan diatas terlihat bahwa satu-satunya parameter dalam formula tersebut adalah rasio α/β , yang merupakan parameter penting. Dapat disimpulkan bahwa semua penghitungan dosis biologis akan dimulai dengan mencari terlebih dahulu rasio α/β tumor atau jaringan normal pada situasi klinis tersebut.

d. Limitasi Aplikasi Linear Kuadratik

- Dosis yang terbaik digunakan adalah dalam jangkauan 1-5 Gy, ekstrapolasi di luar dosis tersebut memerlukan pengawasan khusus
- Parameter klinis pada manusia sebaiknya selalu digunakan, kapanpun mungkin, apabila tidak tersedia data yang dibutuhkan, dapat digunakan parameter dari hewan coba sebagai panduan tetapi dengan evaluasi klinis secara ketat
- Adanya faktor-faktor tambahan yang harus dipertimbangkan dalam respons jaringan, secara klinis, misalnya faktor sensitivitas intrinsik, oksigenasi jaringan, dan lain-lain
- Terapi secara multimodalitas akan memberikan efek yang berbeda dengan radiasi saja, sehingga tidak dapat

digunakan parameter yang berasal dari studi/ penelitian menggunakan radiasi saja.

Kesimpulan

- Model linear kuadratik menggambarkan mekanisme kematian sel, baik sel normal maupun sel ganas.
 - Model linear kuadratik adalah model matematis yang disusun dari data eksperimental. Model ini membantu dalam perencanaan terapi radiasi karena dapat memberikan prediksi klinis dari hasil terapi, yang mencakup respon memberikan gaml
- Lebih lanjut lagi, dengan kerangka konsep inilah dapat membantu untuk melakukan interpretasi dari *treatment planning* yang baik sehingga menghindari fenomena *double-trouble*.
- Persamaan dosis ekuivalen secara biologis diturunkan dari model linear kuadratik, yang berguna dalam bidang radiobiologi kuantitatif, terutama untuk melakukan penghitungan dosis dalam fraksinasi.
 - Sebagai model matematis, linear kuadratik memiliki beberapa limitasi sehingga tidak dapat diaplikasikan pada semua keadaan.

Daftar Pustaka

1. Halperin, Edward C.; Perez, Carlos A.; Brady, Luther W et al. The Discipline of Radiation Oncology. In: Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2008. Chapter 1; p. 1-39
2. Hall, Eric J. Radiobiology for The Radiologist. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 30-45
3. McBride, William C.; Withers, H. Rodney; Biologic Basis of Radiation Therapy. In: Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2008. Chapter 2; p.76-108
4. Wouters, Bradley G. Cell death after irradiation: how, when and why cells die. In: Michael J, Albert vdK, editors. Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. Chapter 3: p.27-39.
5. Dörr W.; Hendry JH. Consequential Late Effects in Normal Tissues. In: Radiotherapy Oncology. 2001 Dec;61(3):223-31.
6. Beyzadeoglu, Murat; Ozyigit, Gokhan; Ebruli; Cuneyt. Basic Radiation Oncology. New York: Sringer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. p 71-141
7. Joiner, Michael. Quantifying cell kill and cell survival. In: Michael J, Albert vdK, editors. Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. Chapter 4: p.41-50.
8. Gunderson; Tepper. Clinical Radiation Oncology. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p 37-41
9. Thames, Howard D; Withers, H.Rodney; Peters, Lester J.;Fletcher, Gilbert. Changes in early and late radiation response with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. In: International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics. 1982 Feb;8(2):219-226
10. Joiner, Michael; Bentzen, Soren M. Fractionation: the linear-quadratic approach. In: Michael J, Albert vdK, editors. Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. Chapter 8: p102-109.
11. Barrett, Ann; Dobbs, Jane; Morris, Stephen; Roques, Tom. Practical Radiotherapy Planning. 4th edition. Great Britain: Hodder Arnold; 2009. 32-35
12. Joiner, Michael; Bentzen, Soren M. The linear-quadratic approach in clinical practice. In: Michael J, Albert vdK, editors. Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. Chapter 9: p120-123,130-131.



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Laporan Kasus

RADIOTERAPI PADA RETINOBLASTOMA

Henry Kodrat, Soehartati Gondhowiardjo

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima November 2012
Disetujui Desember 2012

Alamat Korespondensi:
Dr. Henry Kodrat
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta
E mail: hkodrat_md@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Tumor okuli primer yang paling sering pada anak adalah retinoblastoma. Ini dapat melibatkan satu atau kedua mata dan dapat bersifat herediter (diturunkan). Gejala pada umumnya adalah leukoria dan strabismus. Diagnosis dan pengobatan dilakukan secara multidisiplin antara lain oftalmologi, pediatrik onkologi, onkologi radiasi dan genetika. Enukeasi, kemoterapi, radioterapi dan terapi fokal merupakan modalitas dalam penatalaksanaan retinoblastoma. Angka kesembuhan tinggi pada anak dengan retinoblastoma melibatkan satu bola mata dan belum menyebar secara sistemik atau ke rongga orbita atau otak. Anak-anak dengan retinoblastoma herediter beresiko tinggi untuk mengalami keganasan yang lain, pada umumnya sarkoma.

Kata kunci: retinoblastoma, leukoria, radioterapi

The most common primary ocular cancer in children is retinoblastoma. It can affect one or both eyes and the disease can be inherited. Leucoria and strabismus are the usual symptoms that lead to medical attention. Subsequent appropriate diagnostic studies and care provided by a multidisciplinary team, including ophthalmologist, pediatrics oncologist, radiation oncologist and geneticist. Enucleation, chemotherapy and radiation therapy along with local ophthalmic therapies can be used in the treatment of retinoblastoma. Cure rate are high in children when tumor is confined to the eye and has not spread systemically or into orbit or brain. Children with the heritable form of retinoblastoma are high risk for developing subsequent malignancies, most commonly sarcoma.

Keywords: retinoblastoma, leucoria, radiotherapy

Hak cipta ©2013 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Retinoblastoma merupakan tumor okuli primer yang paling sering dijumpai pada anak dan di amerika serikat, 250 kasus baru didiagnosa setiap tahunnya. Insidensi lebih tinggi di negara berkembang dan merupakan salah satu dari keganasan tersering pada anak. Diperkirakan 95% kasus terjadi anak berusia di bawah 5 tahun. Anak dengan bilateral retinoblastoma mewakili 20-30% kasus. Pasien dengan retinoblastoma bilateral biasanya muncul pada usia yang lebih muda (14-16 bulan) dibandingkan dengan retinoblastoma unilateral (29-30 bulan) dan retinoblastoma herediter muncul lebih awal dibandingkan dengan retinoblastoma sporadik. Diperkirakan 20-30% anak dengan bilateral retinoblastoma mempunyai riwayat keluarga^{1,2,3}

Retinoblastoma dihubungkan dengan mutasi terhadap gen supresor tumor RB1 pada lengan panjang dari

kromosom 13 (13q). Gen supresi tumor RB1 bekerja pada checkpoint G1/S sehingga mengakibatkan kegagalan mekanisme perbaikan sel. Proses terjadinya tumor akibat defek pada gen supresor tumor terjadi melalui mekanisme "double hit"^{1,4}.

Gambaran klinis yang paling sering pada retinoblastoma adalah leukoria, yang merupakan pupil berwarna putih pada satu atau kedua bola mata. Gejala kedua yang sering timbul adalah strabismus. Gejala yang lain adalah heterochromia (warna yang berbeda pada pupil), hyphema (darah pada kamera okuli anterior), glaukoma dan selulitis orbita. Di Indonesia, pasien datang pada stadium yang lebih lanjut, di mana gejala klinis yang sering adalah proptosis, massa orbita atau gejala lain sesuai dengan derajat invasi ekstraokuler dan metastasis jauh^{1,2,3,5,6}.

Pemeriksaan diagnostik pada kasus retinoblastoma adalah pemeriksaan funduskopi, USG orbita, CT-Scan dan

MRI. Untuk konfirmasi dari tumor, dilakukan pemeriksaan funduskopi di mana sebaiknya pasien dalam keadaan teranastesi dengan pupil dilatasi. Jika pada pemeriksaan USG, CT-Scan atau MRI orbita, tumor sudah meluas keluar dari bola mata atau dengan invasi dalam, maka harus dilakukan pemeriksaan tambahan berupa *bone scan*, punksi lumbal dan biopsi sumsum tulang. Diagnosa pada retinoblastoma biasanya dilakukan secara klinis. Biopsi pada retinoblastoma tidak dianjurkan karena kekhawatiran akan penyebaran^{1,2,6,7,8}.

Sistim pengelompokan yang paling sering pada retinoblastoma adalah sistim klasifikasi Reese-Ellsworth. Sistim ini untuk memprediksi preservasi penglihatan setelah radiasi eksterna, dan sistim ini tidak bisa untuk memprediksi kesintasan^{1,2,9}.

Paling tidak 2 sistim penentuan stadium telah dicoba untuk menilai kesintasan dan termasuk untuk menilai ekstensi di luar bola mata, yaitu sistim St. Jude Children's research hospital (SJCRH) dan International Classification for Intraocular Retinoblastoma yang digunakan oleh protokol Children Oncology Group (COG)^{1,2,10}

International retinoblastoma staging system merupakan sistim klasifikasi berdasarkan data histopatologik dan pencitraan, dan memperhitungkan retinoblastoma yang sudah menjalar ke kelenjar getah bening regional⁷

Tabel 1. Klasifikasi Reese-Ellsworth untuk retinoblastoma⁹

Tipe	Deskripsi
Grup 1 "very favorable"	
A	Massa soliter, < 4DD pada atau sisi posterior dari ekuator
B	Massa multiple, semuanya < 4 DD, semuanya pada atau sisi posterior dari ekuator
Grup 2 "favorable"	
A	Massa soliter, 4-10 DD pada atau sisi posterior dari ekuator
B	Massa multiple, semuanya 4 - 10 DD, semuanya pada atau sisi posterior dari ekuator
Grup 3 "doubtful"	
A	Lesi apapun di sebelah depan dari ekuator
B	Lesi solid > 10 DD pada sisi posterior ekuator
Grup 4 "unfavorable"	
A	Tumor multipel, beberapa > 10 DD
B	Lesi yang meluas dari ora serata
Grup 5 "very unfavorable"	
A	Tumor masif yang meliputi setengah dari retina
B	<i>Seeding</i> ke vitreous

DD: diameter disk, 1,5 mm

Tabel 2. International Intraocular Retinoblastoma Classification¹⁰

Grup A: resiko sangat rendah: Tumor yang tidak mengancam penglihatan (T1a)
<ul style="list-style-type: none"> Semua tumor < 3mm, terbatas di retina Lokasi paling sedikit 3mm dari foveola dan 1,5 mm dari saraf optikus Tidak dijumpai <i>seeding</i> vitreous atau sub-retina
Grup B: resiko rendah: Tidak dijumpai <i>seeding</i> vitreous atau sub-retina (T1b)
<ul style="list-style-type: none"> Tumor dengan semua ukuran atau lokasi yang tidak tergolongkan pada grup A Tidak dijumpai <i>seeding</i> vitreous atau sub-retina Cairan sub retina < 5 mm dari dasar tumor
Grup C: resiko moderate (T2) <i>Seeding</i> vitreous atau sub-retina fokal dan tumor retina diskret dari semua ukuran dan lokasi
<ul style="list-style-type: none"> <i>Seeding</i> lokal dan terbatas (T3) Tumor intra retina diskret dengan semua ukuran dan lokasi (T2b) Lebih dari 1 kuadran cairan sub retina (T2a)
Grup D: resiko tinggi <i>Seeding</i> vitreous atau sub-retina difus
<ul style="list-style-type: none"> Penyakit disseminate intra okular difus <i>Seeding</i> vitreous ekstensif seperti "minyak" <i>Seeding</i> sub retina dapat seperti plak Lebih dari 1 kuadran retina yang terlepas

<p>Grup E: Resiko sangat tinggi (T4a) Resiko sangat tinggi dengan 1 atau lebih kategori berikut</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glaukoma neurovaskuler ireversibel • Perdarahan intra okuler masif • Selulitis orbita aseptik • Tumor di sisi anterior dari vitreous anterior • Tumor yang menyentuh permukaan lensa • Retinoblastoma infiltratif difusa • Phthisis atau prephthisis
--

Tabel 3. International staging system untuk retinoblastoma ^{7,9}

Stadium	Deskripsi
0	Mata memungkinkan untuk menjalani terapi konservatif
1	Mata di enukleasi dengan pinggir sayatan bebas tumor
2	Mata di enukleasi dengan pinggir sayatan tidak bebas tumor
3	Ekstensi regional <ul style="list-style-type: none"> • Keterlibatan rongga orbita • Keterlibatan KGB
4	Metastases <ul style="list-style-type: none"> • Penyebaran hematogen • Keterlibatan susunan saraf pusat (pre-chiasma, massa otak, penyakit leptomeninges)

Penatalaksanaan retinoblastoma memerlukan pendekatan multi disiplin. Tujuan dari pengobatan adalah untuk kesembuhan dan preservasi penglihatan. Saat ini ada

pergeseran gaya pengobatan dari enukleasi kearah terapi fokal konsolidasi untuk tumor kecil ^{1,7}.

Tabel 4. Rekomendasi pengobatan ⁷

Stadium	Rekomendasi pengobatan
Unilateral intraokuler	<ul style="list-style-type: none"> • Terapi laser • Kemoreduksi 6 x VCE -> terapi fokal (regimen kemoreduksi: vincristine, carboplatin, etoposide)
Bilateral	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluasi penglihatan • Jika mungkin untuk preservasi penglihatan pada kedua mata, bilateral kemoreduksi dengan atau tanpa radiasi eksterna dengan follow-up ketat untuk terapi fokal apabila memungkinkan
Ekstraokuler	<ul style="list-style-type: none"> • Radiasi eksterna + kemo • Kemoterapi intratekal pada kasus metastases otak dan meningeal
Trilateral retinoblastoma	<ul style="list-style-type: none"> • Radiasi orbita • Reseksi untuk tumor otak • Kemoterapi • Radiasi otak atau radiasi kranio spinal

Di University California San Fransisco (Lin P et al, Am J Ophthalmol 2009 ²), penatalaksanaan retinoblastoma berdasarkan international retinoblastoma grouping adalah sebagai berikut :

Grup	Terapi
A	Terapi fokal (laser, cryotherapy, brachytherapy)
B	Vincristine + carboplatin x 6 siklus Terapi fokal setelah 2-6 siklus
C	VCE x 6 siklus Terapi fokal
D	VCE x 6 siklus Radiasi eksterna
E	Enukleasi Kemoterapi 3 agen

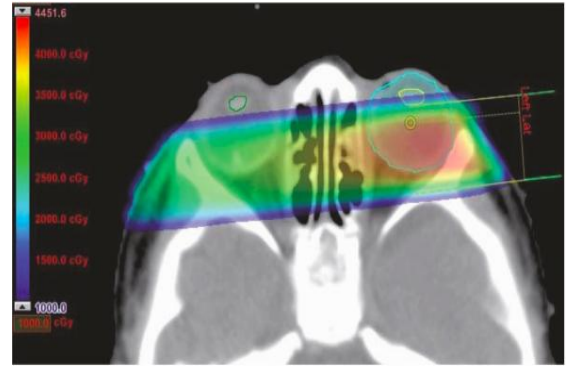
Terapi konsolidasi fokal biasanya digunakan pada (ICRB A-D) setelah kemoreduksi dan meliputi opsi: radioterapi eksterna, brakiterapi, *cryosurgery* dan foto koagulasi laser ^{1,2}.

Studi retrospektif dari Shields et al. yang dipublikasikan di jurnal ophthalmology 1997 yang membandingkan kemoterapi dengan kemoterapi dengan terapi fokal pada retinoblastoma dengan *seeding*, menyatakan bahwa pemberian terapi fokal terhadap kemoterapi 6 siklus secara bermakna menurunkan kekambuhan *seeding* vitreous dari 75% menjadi 0% ($p=0.04$) dan dan subretina dari 67% menjadi 0% ($p=0.003$) ².

Radiasi eksterna merupakan modalitas yang efektif untuk menyembuhkan retinoblastoma. Indikasi utama untuk radiasi eksterna adalah tumor kecil dalam macula, *seeding* ke vitreous yang difus, tumor multifokus, tumor yang kambuh atau sisa tumor setelah kemoterapi dan terapi fokal yang lain selesai ^{1,2}.

Pada radiasi eksterna, dosis yang diberikan 35 – 46 Gy dengan target meliputi seluruh bola mata dan saraf optikus sepanjang 1 cm. Sangat penting untuk memasukkan seluruh retina sebagai target volum untuk mencegah kekambuhan pada bagian depan dari bola mata. Teknik yang digunakan dapat berupa *3 Dimensional Conformal Radiation Therapy* (3D-CRT) dan *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT) ^{1,4,5,6}.

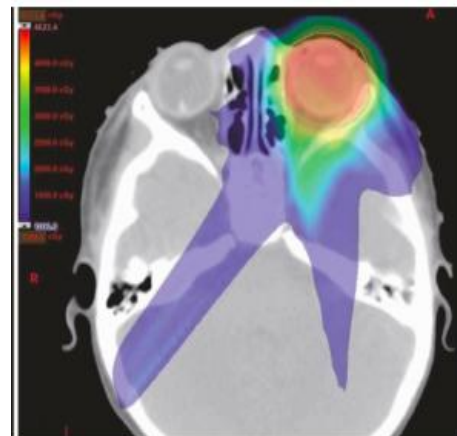
Teknik yang banyak digunakan adalah lapangan lateral dengan menggunakan *half beam block* pada setengah lapangan anterior sehingga *exit beam* tidak mengenai lensa kontralateral ^{3,4}.



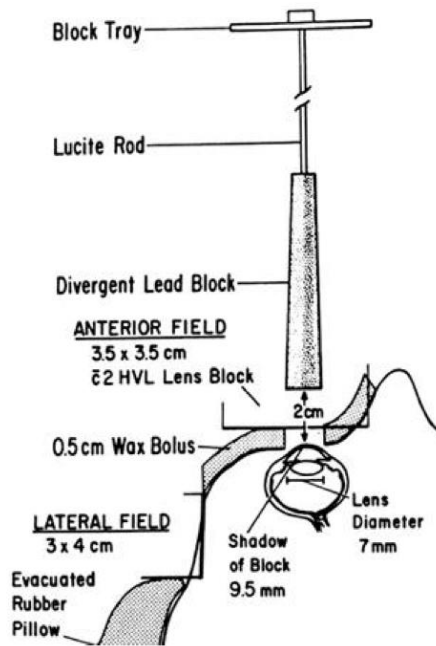
Gambar 1. Teknik 1 lapangan untuk menobati retinoblastoma unilateral ⁹

Penggunaan IMRT pada kasus anak harus dipertimbangkan secara hati-hati karena IMRT dengan kelebihan cakupan dosis dapat mengikuti bentuk tumor dan menghindari *organ at risk* (OAR), namun di sisi yang lain akan meningkatkan volume irradiasi di luar target volume dengan dosis rendah, yang dikhawatirkan akan memicu keganasan sekunder pada retinoblastoma hereditas. Di samping itu, pasien anak yang membutuhkan anestesi pada saat penyinaran akan memerlukan waktu pengobatan yang lebih lama dengan IMRT ^{1,5,11}.

Salah satu teknik konvensional yang banyak digunakan adalah teknik 2 lapangan dengan lapangan lateral dan anterior dengan blok lensa yang digantung dengan tujuan untuk mencapai dosis retina yang homogen dan menghindari lensa. Lapangan ini menggunakan pembebanan, 75 – 80 % dari lateral dan 20 – 25 % dari anterior ⁴.



Gambar 2. Distribusi dosis IMRT ⁹



Gambar 3. Teknik 2 lapangan dengan blok lensa ⁴

Yang perlu diperhatikan pada pemberian radiasi pada penderita retinoblastoma adalah pasien dengan retinoblastoma hereditas dilaporkan memiliki insidens kumulatif dari keganasan sekunder sebanyak 35% dibandingkan dengan 6% yang tidak mendapat radiasi. Pasien retinoblastoma cenderung lebih mudah untuk mendapat osteosarcoma. Komplikasi lain yang menyebabkan morbiditas pada anak yang dapat dijumpai adalah katarak, optik neuropati, perdarahan vitreous dan hypoplasia tulang temporal dan fasial. Deformitas pada tulang fasial diatasi dengan rekonstruksi pada saat pertumbuhan anak sudah tercapai^{1,2,3,4,5, 10,12}.

Imhof dkk¹³. menyatakan bahwa gangguan pertumbuhan tulang orbita pada pasien retinoblastoma setelah radioterapi dipengaruhi oleh umur pada saat anak mendapat radioterapi. Studi ini menganjurkan untuk menunda radiasi sampai anak berusia 6 bulan untuk mengurangi gangguan pertumbuhan tersebut.

Kebanyakan anak-anak dengan retinoblastoma muncul pada stadium lokal lanjut, dan kebanyakan memerlukan enukleasi. Indikasi dari enukleasi adalah tumor unilateral di mana pasien sudah mengalami kebutaan, retinoblastoma sudah memenuhi hampir seluruh mata, jika ada kekhawatiran invasi tumor ke saraf optikus dan koroid, penderita retinoblastoma bilateral di mana enukleasi diindikasikan untuk mata yang paling parah yang tidak respon terhadap kemoterapi, untuk mata yang tidak berhasil diobati, ketika terjadi glaucoma sebagai akibat dari neovaskularisasi dari tumor atau invasi tumor ke kamera okuli anterior dan pada saat visualisasi tumor terhambat oleh kondisi seperti perdarahan, katarak dan kornea opasitas^{1,2}.

Enukleasi kuratif pada > 95% pasien dengan penyakit unilateral. Harus diberikan perhatian yang lebih untuk mencegah perforasi dari bola mata pada saat

pembedahan dan untuk mendapatkan segmen saraf optikus yang panjang (10-15 mm saraf optikus dari bola mata) untuk meminimalkan pinggir sayatan yang positif. Implan orbita yang dihubungkan dengan otot bola mata akan menghasilkan kosmetik yang baik¹.

Eksenterasi saat ini hanya dianjurkan pada kasus primer atau kambuh yang tidak respon terhadap pemberian kemoterapi neoadjuvant⁷.

Kemoterapi yang paling sering digunakan untuk retinoblastoma adalah vincristine, carboplatin dan etoposide. Kemoterapi pada retinoblastoma ada 4 jenis yaitu kemoreduksi untuk tumor intra okuler yang besar (2-6 siklus sebelum terapi konsolidasi), kemoprofilaksis (6 siklus), kemoterapi adjuvant (12 siklus) dan neoadjuvant kemoterapi (2-3 siklus untuk pengecilan tumor)

Pasien dengan retinoblastoma ekstraokuler mempunyai prognosis yang buruk. Pasien dengan retinoblastoma ekstraokuler regional termasuk pasien dengan pembesaran kelenjar getah bening preaurikuler dan pasien dengan batas sayatan saraf optikus yang masih positif⁷.

Radiasi eksternal lokal merupakan komponen penting dalam pengobatan retinoblastoma untuk eradikasi residu tumor. Dosis yang diberikan pada rongga orbita dan kelenjar getah bening yang terlibat adalah 40 – 45 Gy dalam 4-5 minggu⁷.

Pada pasien post enukleasi, radiasi dan kemoterapi merupakan indikasi apabila terdapat batas sayatan positif pada saraf optikus dan terdapat kelenjar getah bening positif. Dengan kombinasi kemoterapi dan radiasi, dosis radiasi harus dikurangi dibandingkan biasanya (35 – 40 Gy)^{2,4,7}.

Laporan kasus

Kasus 1, anak perempuan, usia 5 tahun dirujuk ke departemen radioterapi dengan retinoblastoma okuli sinister stadium III pasca kemoterapi neoadjuvant 3x dengan regimen vincristine, carboplatin dan etoposide pasca enukleasi. Pasien dilakukan kemoterapi neoadjuvant karena tumor sudah menutupi seluruh mata. Tidak ada riwayat keluarga. CT-Scan orbita pada saat pasien datang pertama kali ke RSCM *calcified mass* intra bulbus okuli yang meluas ke anterior bulbus kiri dengan diagnosis differensial retinoblastoma. Tidak dijumpai infiltrasi intra kranial. Foramen optikum dan saraf optikus baik. MRI pasca kemoterapi neoadjuvant ukuran bola mata lebih kecil, disertai keterlibatan saraf optikum hingga chiasma optikum. Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang tidak dijumpai kelainan. Lumbal punksi tidak dijumpai kelainan. Hasil histopatologik adalah sesuai dengan retinoblastoma berdifferensiasi baik yang telah mengalami regresi, batas sayatan saraf optikus masih mengandung sel tumor. Pasien diberikan radiasi adjuvant 3D-CRT 23 x 2 Gy 3 minggu

pasca enukleasi. Pasien mampu menyelesaikan radiasi dengan baik dengan efek samping minimal.

Kasus 2, anak perempuan, usia 6 tahun dirujuk ke departemen radioterapi dengan retinoblastoma okuli dekster stadium III pasca kemoterapi neoadjuvant 3x dengan regimen vincristine, carboplatin dan etoposide pasca *extended* enukleasi. Tidak ada riwayat retinoblastoma dalam keluarga. CT-Scan orbita massa bulbus okuli kanan dengan kalsifikasi minimal dengan suspek infiltrasi ke otot rektus superior dan inferior kanan, tidak tampak ekstensi intracranial dan destruksi tulang. Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang tidak dijumpai kelainan. Lumbal punksi tidak dijumpai kelainan. Hasil histopatologik adalah sesuai dengan retinoblastoma berdifferensiasi baik post kemoreduksi dengan sisa tumor di anterior chamber dan choroid. batas sayatan N II bebas tumor. Pasien diberikan radiasi adjuvant 3D-CRT 23 x 2 Gy 3 minggu pasca enukleasi. Pasien mampu menyelesaikan radiasi dengan baik dengan efek samping minimal. Sebelum radiasi pasien sudah menjalani kemoterapi adjuvant yang pertama dengan regimen VCE dari rancana 5x.

Kasus 3, anak laki-laki, usia 3 tahun dirujuk ke departemen radioterapi dengan retinoblastoma bilateral stadium III pasca kemoterapi neoadjuvant 3x dengan regimen vincristine, carboplatin dan etoposide pasca enukleasi. Tidak ada riwayat retinoblastoma dalam keluarga. CT-Scan orbita massa heterogen di orbita kiri sesuai dengan retinoblastoma dengan destruksi dinding inferior lateral orbita kiri. Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang tidak dijumpai kelainan. Lumbal punksi tidak dijumpai kelainan. CT-Scan pasca kemoterapi reduksi adalah massa berkalsifikasi di kedua bulbus okuli; pada bulbus okuli kiri tampak pthosis bulbi dengan infiltrasi saraf optikus kiri dan lemak retrobulbar, suspek menginfiltrasi kelenjar lakrimal sinistra. Pada mata kanan tidak terdapat persepsi cahaya. Dari laporan operasi didapatkan panjang saraf optikus yang dipotong pada mata kiri 5 mm dan pada mata kanan 3 mm. Hasil histopatologik mata kiri adalah sesuai dengan retinoblastoma post kemoreduksi dengan invasi ke segmen anterior, lapisan choroid mayor serta intra sclera, batas sayatan saraf optikus bebas tumor. Hasil histopatologik mata kanan adalah sesuai dengan retinoblastoma berdiffensiasi baik, tidak ditemukan invasi ke segmen anterior, lapisan choroid mayor serta intra sclera, batas sayatan saraf optikus bebas tumor. Pasien diberikan radiasi adjuvant opposing lateral 25 x 1.8 Gy 3 minggu pasca enukleasi. Pasien mampu menyelesaikan radiasi dengan baik dengan efek samping minimal. Sebelum radiasi pasien sudah menjalani kemoterapi adjuvant yang pertama dengan regimen VCE dari rancana 5x.

Diskusi

Pada umumnya diagnose dan penatalaksanaan kasus retinoblastoma sudah mengikuti standar yang ada. Pasien dengan ekstensi ekstra orbita sudah dilakukan pemeriksaan lumbal punksi dan aspirasi sumsum tulang, namun dari literatur yang ada sebaiknya pada keadaan seperti ini juga dilakukan pemeriksaan bone scan. Dari CT-Scan dapat kita lihat bahwa tanda khas retinoblastoma adalah kalsifikasi dan dijumpai pada semua kasus di atas. Indikasi, dosis dan teknik radiasi sudah sesuai prosedur.

Pada kasus 1, evaluasi klinis pada pasien sudah mengikuti protokol, namun pada kasus ini kita bisa melihat superioritas MRI terhadap CT-Scan dalam menilai ekstensi tumor ke intra kranial, sehingga pada pasien ini seharusnya sudah stadium IV dengan keterlibatan chiasma berdasarkan *International staging system untuk retinoblastoma*.

Pada kasus 2, walaupun tidak dijumpai batas sayatan positif pada saraf optikus dan keterlibatan kelenjar getah bening, namun dari CT-Scan ada dilaporkan kecurigaan keterlibatan otot ekstra okuler bola mata yang dan pasien hanya menjalani *extended* enukleasi, jadi pasien ini masih ada indikasi untuk radiasi.

Pada kasus 3, pasien dengan retinoblastoma bilateral sebaiknya dilakukan pemeriksaan dengan MRI dibandingkan dengan CT-Scan karena pasien dengan retinoblastoma bilateral sering dihubungkan dengan retinoblastoma herediter yang mengalami kerusakan pada tumor supresor gen Rb karena dikhawatirkan efek stokastik akan memicu keganasan sekunder yang angkanya lebih tinggi pada retinoblastoma herediter. Teknik radiasi dengan konvensional opposing lateral pada kasus ini sudah benar karena volume irradiasi dengan dosis rendah yang dikhawatirkan akan memicu keganasan sekunder sedikit. Indikasi radiasi pada mata kanan adalah rendah karena mata yang sudah dienukleasi dengan stadium I dengan batas sayatan negatif, namun di satu sisi, operasi enukleasi yang dilakukan kurang adekuat dalam hal panjang saraf optikus yang diangkat (3 mm). *Guideline* internasional menganjurkan saraf optikus diangkat 1 – 1,5 cm. Alasan lain adalah timbulnya lesi baru pada mata kanan pada saat menjalani kemoreduksi mengarah ke suatu sifat kemoresisten. Apakah dalam keadaan seperti ini, peran radioterapi sebagai terapi adjuvan atau *salvage*, semuanya kembali ke *risk* dan *benefit* bagi pasien.

Kesimpulan

Penatalaksanaan retinoblastoma melibatkan berbagai modalitas antara lain operatif, kemoterapi dan radiasi. Perkembangan teknologi pencitraan dan modalitas terapi telah mengakibatkan perubahan tatalaksana pasien retinoblastoma. Deteksi dini pada anak-anak dengan riwayat keluarga dengan retinoblastoma dan intervensi dini secara bermakna mengurangi morbiditas dan mortalitas.

Daftar Pustaka

1. Chintagumpala M, Barrios PC, Paysse E, Plon SE, Hurwitz R. Retinoblastoma: Review of current management. *The oncologist* 2007; 12: 1237-46.
2. Hristov B, Smith BD. Retinoblastoma. In: Hristov B, Lin SH, Christodouleas JP. Radiation oncology: a question based review. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2011: p. 38-43.
3. Burri RJ. Eye. In: Chao KSC, Perez CA, Brady LW. Radiation oncology management decision. 3rd ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2011: p. 193-202.
4. Halperin EC Kirkpatrick JP. Retinoblastoma. In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ et al. Pediatrics radiation oncology. 4th ed Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2005: p. 135-77.
5. Tsuji SY, Chan LW, Kogan DAH. Pediatric (Non CNS) tumors. In: Hansen EK, Roach M. Handbook of evidence-based radiation oncology. 2nd ed. Heidelberg: Springer; 2010: p. 660-69.
6. Freire JE, Kolton MM, Brady LW et al. Eye and orbit. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2008: p. 787-91.
7. Meel R, Radhakrishnan V, Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2012 Apr; 33(2) : 80-88.
8. Amendola BE. Retinoblastoma. In: Lu JJ, Brady LW. Radiation oncology: an evidence-based approach. Heidelberg: Springer; 2008: p. 567-78.
9. Mansur DB. Retinoblastoma. In: Lu JJ, Brady LW. Decision making in radiation oncology. Heidelberg: Springer; 2011: p. 1037-52.
10. National retinoblastoma strategy Canadian guidelines for care. *Can J of ophthalmol.* 2009; 44, suppl 2.
11. Sterzing F, Stoiber EM, Nill S. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of children and adolescents – a single institution's experience and a review of literature. *Radiation Oncology* 2009, 4: 37
12. Goodman S. Cancer in children. In: Hanna L, Crosby T, Macbeth F. Practical clinical oncology. Cambridge: Cambridge university press; 2008: p. 426-41.
13. Imhof SM, Mourits MP, Hofman P, Zonneveld FW, Schipper J, Moll AC et al. Quantification of orbital and mid-facial growth retardation after megavoltage external beam irradiation in children with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1996; 103: 263-68.



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Laporan Kasus

PERAN RADIASI DALAM TATALAKSANA KARSINOMA ADENOID KISTIK ORBITA

Faisal Adam, Sri Mutya Sekarutami

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:

Diterima November 2012

Disetujui Desember 2012

Alamat Korespondensi:
Dr. Faisal Adam
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo,
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia, Jakarta
E mail: ical.adam@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Radiasi definitif sebagai terapi Karsinoma Adenoid Kistik (ACC) masih kontroversial. Kebanyakan studi melaporkan peran radiasi sebagai terapi adjuvan pascabedah, oleh karenanya radiasi saja tidak direkomendasikan. Namun, belakangan ini terdapat laporan penggunaan radiasi dengan hasil yang baik disebabkan adanya modalitas tambahan seperti kemoradiasi dan kemajuan teknologi yang memungkinkan teknik Radiasi Stereotaktik (SRT), terutama di daerah dengan banyak organ kritis seperti regio orbita. Berikut kami melaporkan kasus ACC orbita dari kelenjar lakrimal pada anak usia 9 tahun yang mendapatkan SRT dengan dosis 40 Gy dalam 10 fraksi. Tiga bulan pascaradiasi, didapatkan hasil yang cukup baik dengan respon tumor yang signifikan

Kata Kunci: Karsinoma Adenoid Kistik – Orbita, Radiasi Definitif, Radiasi Stereotaktik

Definitive radiotherapy for Adenoid Cystic Carcinoma (ACC) is still controversial. Most studies showed radiotherapy had a role as adjuvant therapy after surgery, therefore radiotherapy alone was not recommended. However, several studies recently showed good radiation response in treating ACC with adding other modalities such as concurrent chemotherapy and advanced technology enabling Stereotactic Radiotherapy (SRT), particularly in areas with critical organs like orbital region. Here we report a case of orbital ACC arising from the lacrimal gland in a 9-year-old boy treated with SRT at dose of 40 Gy in 10 fractions. Three months later, there was possibly good result with significant tumor response.

Keywords: Adenoid Cystic Carcinoma – Orbit, Definitive Radiotherapy, Stereotactic Radiotherapy

Hak cipta ©2013 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Karsinoma adenoid kistik (*Adenoid Cystic Carcinoma/ACC*) merupakan jenis keganasan yang memiliki sifat tumbuh lambat namun progresif, cenderung menginvasi jaringan saraf, sering residif dan dapat bermetastasis jauh.¹ Epidemiologi menunjukkan ACC jarang ditemukan. Insiden ACC menurut *US National Cancer* hanya 0.2% dari seluruh insiden kanker pertahun, dengan rentang usia yang lebar dari remaja hingga lansia (median 58 tahun). *MD Anderson Cancer Center* melaporkan angka kesintasan 5 tahun sebesar 89% dan menjadi 40% setelah 15 tahun.²

ACC dapat ditemukan di berbagai bagian tubuh dengan kelenjar sekresi, tersering pada rongga mulut (58%). Di regio orbita, ACC merupakan jenis keganasan epitelial tersering pada kelenjar lakrimal (76%),³ meskipun ini hanya mencakup 1.6% dari seluruh tumor orbita.⁴ Angka kesintasan rata-rata ACC kelenjar lakrimal adalah 5 tahun dan angka median bebas-penyakit adalah 3 tahun.⁴

Terapi baku emas untuk ACC adalah reseksi bedah dilanjutkan radiasi.⁵ Salah satu teknik radiasi yang dapat digunakan adalah *Stereotactic Radiotherapy/SRT*. Keuntungan SRT adalah konformasi dosis dan efek radiobiologi yang lebih baik pada target di daerah dengan banyak organ kritis.^{6,7,8}

TUMOR ORBITA

Tumor pada regio orbita relatif jarang ditemukan. Dari keseluruhan tumor pada regio orbita, tumor pada kelenjar lakrimal hanya mencakup 9-15% kasus.³ Weis et al melaporkan bahwa tumor yang tersering ditemukan adalah jenis epitelial (hingga 70%) dan secara histologi memiliki kemiripan dengan tumor pada kelenjar saliva.⁹

Evaluasi klinis dan diagnosis

Gejala utama adalah massa atau benjolan yang biasanya teraba keras, dapat digerakkan dan dapat disertai nyeri pada kelopak atas mata. Keluhan lain seperti diplopia, gangguan visus dan lapang pandang umumnya merupakan gejala sekunder akibat penekanan bola mata oleh massa. Dari pencitraan dapat dinilai ukuran massa, infiltrasi ke jaringan sekitar dan terutama invasi pada tulang.³ Sistem skoring Rose dan Wright dapat digunakan untuk membantu menentukan kemungkinan diagnosis dan rencana terapi.¹⁰ Selanjutnya penentuan stadium dapat mengikuti kriteria TNM dari AJCC 2010.¹¹

KARSINOMA ADENOID KISTIK (ACC)

ACC pertama kali dilaporkan oleh Billroth pada 1856 sebagai salah satu keganasan di daerah kepala-leher. Tipe histopatologi ACC yang penting diketahui adalah tipe kribriform yang tersering ditemukan dengan prognosis yang baik dan tipe solid yang jarang namun agresif dan memiliki prognosis buruk.^{3,9}

Standar terapi ACC adalah reseksi dilanjutkan radiasi, eksternal atau brakiterapi. Kombinasi ini akan memperlambat rekurensi dan meningkatkan kesintasan. Belakangan ini banyak dilaporkan peran kemoterapi dan *targeted therapy*, tunggal maupun konkuren, namun masih belum direkomendasikan secara resmi sebagai terapi ACC.^{1,3,4}

Reseksi bedah

Eksenterasi orbita dengan atau tanpa pengangkatan tulang umumnya menjadi terapi pilihan pada kasus ACC orbita. Namun Ahmad et al (2009)⁴ melaporkan *globe-sparing surgery* memberikan kontrol lokal yang sama baik dengan eksenterasi pada tumor < T3.

Radiasi

Radiasi pada ACC umumnya berperan sebagai terapi ajuvan pasca reseksi. Chen et al (2006)¹ melaporkan radiasi ajuvan menjadi faktor yang bermakna untuk kontrol lokal yang baik. Hasil studi ini sejalan dengan berbagai studi lain, diantaranya oleh Miglianico et al (1987)¹² dan Cohen et al (2004).¹³

Radiasi tunggal untuk tujuan definitif tidak banyak dilaporkan. Mendenhall et al (2004) membandingkan radiasi saja dengan kombinasi bedah-radiasi dalam penanganan ACC di regio kepala-leher, termasuk kelenjar lakrimal. Dari studi ini didapatkan terapi kombinasi tampak superior dengan angka lokal kontrol dan kesintasan pada 5 dan 10 tahun yang lebih baik. Akan tetapi dari studi ini terdapat

bias dimana kebanyakan pasien dengan radiasi saja adalah pasien dengan kasus *unresectable* atau stadium lanjut.¹⁴

Lapangan radiasi pada kasus ACC di kelenjar lakrimal meliputi tumor atau *tumor bed* disertai struktur sekitar seperti jaringan lunak di superolateral orbita, fossa lakrimal, dinding lateral orbita dan apex orbita untuk mencakup fissura orbita superior dan sinus kavernosus anterior.³ Dosis yang direkomendasikan berkisar pada 50-60 Gy.^{3,4} Berbagai organ kritis harus dipertimbangkan dalam perencanaan radiasi. Kelenjar lakrimal sendiri memiliki toleransi sebesar 32 Gy dan berisiko xeroftalmia bila terlampaui. Katarak terjadi bila lensa mendapat dosis > 10 Gy, namun masih dapat dikoreksi. Ulserasi kornea jarang terjadi pada dosis < 48 Gy dan dapat dicegah dengan melakukan radiasi dalam keadaan mata terbuka serta melakukan perawatan mata. Retinopati dapat terjadi pada dosis > 50 Gy, sedangkan nervus optik dan kiasma optikum dibatasi < 55 Gy.¹⁵

Radioterapi Stereotaktik

Radioterapi stereotaktik (SRT) merupakan modifikasi dari *Stereotactic Radiosurgery/SRS*. Tujuan modifikasi ini terutama disebabkan risiko morbiditas akibat radiasi dosis tunggal. SRT memiliki keunggulan dibandingkan SRS. Pertama, dosis pada tumor dapat diberikan lebih tinggi namun cedera pada jaringan normal lebih rendah. Kedua, tumor yang terletak dekat organ kritis dapat diterapi dengan lebih baik, mengingat dosis perfraksi adalah faktor terpenting pada cedera akibat efek lanjut. Ketiga, target yang lebih besar tidak menjadi masalah seperti pada SRS.^{6,7,8}

Secara umum, SRT diasumsikan lebih baik dibandingkan fraksi tunggal pada kasus keganasan mengingat masih ada peran fraksinasi dalam prinsip reoksigenasi tumor. Selain itu fraksinasi juga memungkinkan reparasi yang lebih baik pada jaringan normal. Sebaliknya, dengan SRT proses repopulasi dapat diabaikan mengingat waktu terapi yang lebih pendek. Oleh karena itu, fraksi sebanyak 5-10 kali lebih direkomendasikan dalam penanganan kasus keganasan.¹⁶ Penggunaan SRT (hipofraksinasi) juga direkomendasikan dibanding hiperfraksinasi mengingat karakter ACC sebagai tumor yang tumbuh lambat.¹⁷

Penggunaan SRT pada kasus keganasan kepala-leher relatif terbatas disebabkan kecenderungan metastasis regional dan minimnya data klinis. Nomoto et al (2009) melaporkan SRT sebagai *booster* untuk ACC di kepala-leher. SRT diberikan dengan dosis 20-25 Gy dalam 4-5 fraksi dan didapatkan kontrol lokal yang baik.¹⁸ Siddiqui et al (2009) melaporkan penggunaan SRT definitif 30 Gy dalam 6 fraksi pada 2 pasien tumor kelopak mata. SRT memungkinkan distribusi dosis konformal dan akurasi yang tinggi (1.4 ± 0.7 mm) dan memberikan respon komplit.¹⁹

Kemoterapi dan Targeted Therapy

Kebanyakan studi melaporkan peran kemoterapi hanya pada stadium lanjut, seperti kasus yang *unresectable*, kasus residif atau dengan metastasis, baik sebagai agen tunggal maupun kombinasi. Pappaspyrou (2010)²⁰

melaporkan penggunaan kombinasi berbasis Cisplatin dengan respon terapi yang sangat bervariasi. Selain itu, berbagai agen *targeted therapy* juga banyak diuji pada kasus ACC, seperti imatinib dan cetuximab, dengan hasil didapatkan stabilisasi penyakit.

Saat ini terdapat laporan penggunaan kemoradiasi yang berpotensi meningkatkan efektivitas radiasi. Haddad et al²¹ melaporkan kemoradiasi dengan Carboplatin/Paclitaxel dapat ditoleransi dan tidak terjadi rekurensi. Samant et al²² melaporkan kemoradiasi dengan Cisplatin/Carboplatin memberikan respon komplit pada 7 dari 16 pasien dengan angka kesintasan 5 tahun sebesar 87%.

LAPORAN KASUS

Seorang anak laki-laki berusia 9 tahun dengan keluhan benjolan kehitaman di kelopak mata berukuran 3x2x2 cm dengan perabaan kenyal, berbatas tidak tegas dan tidak nyeri sejak 1 tahun yang lalu. Tidak ada kemerahan pada mata dan tidak ada gangguan penglihatan.

CT scan pada Oktober 2011 menunjukkan gambaran massa solid ukuran 18x24x24 mm di ruang extraconal superolateral juxta sutura zygomatico-frontalis mencurigakan dermoid cyst. Konfirmasi biopsi memberikan

hasil *adenoid cystic carcinoma*. Pasien menolak operasi dan memilih radiasi.

Pasien datang untuk radiasi pada Maret 2012 . Dilakukan CT scan ulang dengan gambaran Massa menyangat heterogen pascakontras di orbita kanan lateral ukuran 1.28x2.57x2.44 cm, batas dengan bulbus okuli dan m.rektus lateral kanan tidak tegas. Tampak destruksi dinding latero-superior orbita kanan. Sesuai dengan *Adenoid cystic carcinoma* orbita dextra, susp berasal dari gl.lakrimalis, sesuai dengan T4bN0M0 (AJCC 2010).

Pada pasien diberikan radiasi eksterna dengan teknik *stereotactic radiotherapy* (SRT) dengan menggunakan *mouth fix* dalam dosis 10x4 Gy.

Follow up 1 bulan pascaradiasi didapatkan Benjolan di kelopak atas mata kanan berkurang menjadi ukuran 2 cm x 0.5 cm, kulit sekitar tenang,tidak ada gangguan penglihatan.

CT scan evaluasi 3 bulan post radiasi dengan hasil masih tampak lesi di superolateral okuli kanan, dengan ukuran 1.68x0.83x1.47 cm, relatif mengecil dibanding foto lama. Bulbus okuli kanan-kiri simetris. Jaringan retrobulbar tidak memperlihatkan kelainan. Struktur mm.rektus okuli dan n.optikus masih baik. Tulang-tulang kesan masih intact. Tampak KGB multipel colli kanan-kiri berukuran kurang dari 1 cm



Gambar 1. CT scan orbita 10/02/12 (praradiasi)

Diskusi

Pasien anak 9 tahun dengan benjolan di kelopak atas mata kanan dirujuk dengan karsinoma adenoid kistik orbita. Dalam waktu setahun ukuran benjolan relatif stabil. ACC orbita jarang ditemukan pada anak-anak, sehingga awalnya lebih dipikirkan lesi jinak seperti adenoma pleomorfik, pseudotumor orbita atau kista dermoid.²³

Secara klinis didapatkan benjolan kenyal berbatas difus di kelopak atas mata kanan berukuran 3x2 cm yang tidak nyeri. Terdapat juga proptosis mata kanan, tanpa kelainan fungsi. Pembesaran KGB preaurikular dan KGB leher tidak ditemukan. Dari CT didapatkan massa padat di ruang extraconal superolateral kanan yang melekat pada tepi superior bola mata kanan dengan pendesakan ke medioinferior, dengan ukuran yang relatif stabil dalam waktu 8 bulan. CT planning praradiasi menunjukkan destruksi dinding laterosuperior orbita kanan namun belum terdapat infiltrasi intrakranial. Hasil biopsi menunjukkan karsinoma adenoid kistik. ACC pada regio orbita paling

sering ditemukan pada kelenjar lakrimal. Berdasarkan AJCC 2010, stadium tumor adalah T4bN0M0.¹¹

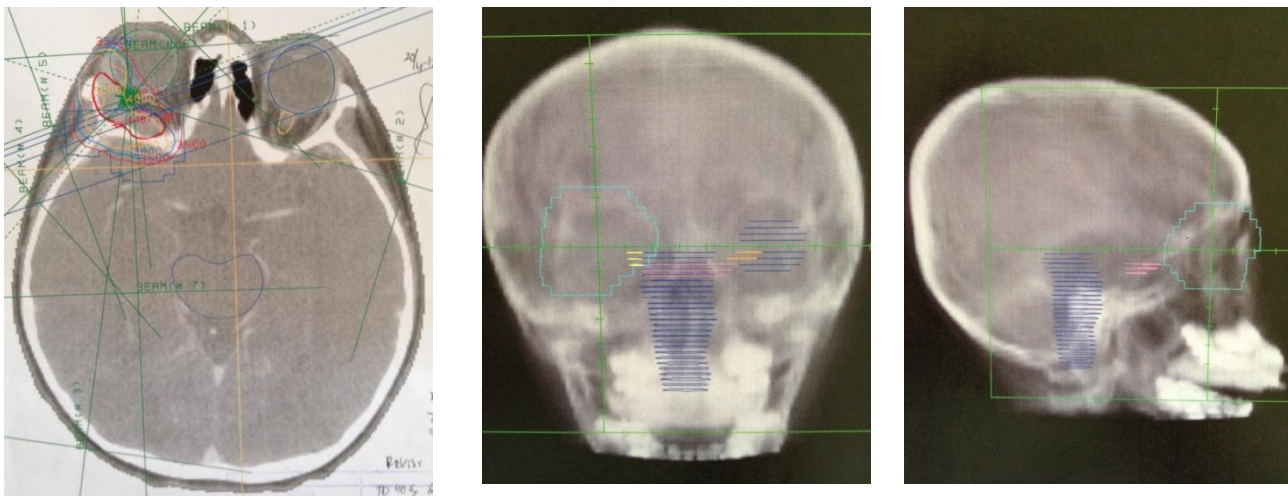
Standar terapi ACC orbita adalah reseksi bedah, mulai dari *globe-sparing surgery* hingga eksenterasi orbita, dilanjutkan radiasi. Radiasi ajuvan berperan meningkatkan angka kontrol lokal dan kesintasan hidup pasca reseksi.^{1,3,4} Pasien menolak operasi dan memilih untuk dilakukan radiasi definitif.

Radiasi tunggal sebagai modalitas terapi ACC masih kontroversial. Kebanyakan literatur tidak merekomendasikan radiasi definitif dan laporan berbagai studi juga menunjukkan radiasi tunggal kalah superior dibandingkan kombinasi, salah satunya hasil studi Mendenhall et al¹⁴ yang telah disebutkan sebelumnya, sama halnya dengan studi oleh Matsuba et al (1984).²⁴ Miglianico et al¹² juga melaporkan dalam jangka 5 tahun, angka kontrol lokal pada pasien dengan radiasi saja lebih buruk dari kombinasi namun lebih baik dari bedah saja. Sebaliknya

angka kesintasan hidup pasien dengan radiasi saja lebih baik dibanding kombinasi. Selain itu, Brada & Henk (1987)²⁵ pernah melaporkan dari 6 pasien ACC lakrimal yang mendapat radiasi saja, sebanyak 3 pasien bebas penyakit dan sisanya kambuh dalam 2 tahun.

Radiasi dilakukan menggunakan teknik SRT dengan dosis 40 Gy dalam 10 fraksi. Dosis ini ekuivalen dengan 60 Gy pada fraksi konvensional setelah memperhitungkan rasio $\alpha/\beta = 2$ untuk tumor kelenjar lakrimal. Penggunaan SRT diharapkan memberikan dosis adekuat namun tidak melampaui toleransi organ-organ kritis disekitarnya seperti n.optikus, kiasma optik, retina dan lensa. Ahn et al (2000)⁶ melaporkan penggunaan SRT sebagai *booster* dengan hasil tidak terdapat rekurensi, sehingga direkomendasikan untuk kasus tumor orbita karena memungkinkan eskalasi dosis tanpa melewati toleransi organ kritis.

Sebagai langkah awal, pada pasien dilakukan *CT-planning* dengan menggunakan *mouth fix* sebagai alat fiksasi. Dari hasil CT dilakukan delineasi target volume di OncentraTM sebagai berikut: GTV meliputi keseluruhan tumor; CTV didelineasi dengan menambahkan *margin* sebesar 5 mm sekaligus mencakup keseluruhan fossa lakrimal, dinding lateral orbita dan jaringan lunak sekitarnya; PTV sebagai *set-up error* ditambahkan dengan *margin* 1 mm dari CTV.



Gambar 2. Hasil perencanaan SRT pada pasien

Selanjutnya dilakukan *planning* SRT menggunakan TPS Precise PlanTM. Dari hasil *planning* didapatkan rencana radiasi menggunakan 7 *active beams* dan 17 segmen, dengan 2 arah sinar dari sudut non-koplanar. Hasilnya adalah cakupan volume target yang baik dan masih dibawah toleransi organ-organ kritis disekitarnya, kecuali lensa mata kanan (Gambar 2).

Pascaradiasi, dari klinis didapatkan ukuran benjolan sedikit berkurang dan relatif sama 1 bulan kemudian. Visus didapatkan masih 6/6. Selain itu masih terdapat injeksi konjungtiva hingga 1 bulan pasca radiasi, namun tidak didapatkan kelainan lain. Blefarokonjungtivitis adalah efek samping akut tersering yang dijumpai pada radiasi orbita dan dapat membaik spontan dalam hitungan minggu – bulan. Tiga bulan pascaradiasi, didapatkan massa mengecil, dengan perbandingan volumetrik dari hasil CT mencapai 75%. Selain itu sudah tidak terlihat proptosis bola mata kanan dan struktur jaringan sekitar yang masih baik. Akan tetapi didapatkan pembesaran KGB leher kanan-kiri berukuran kurang dari 1 cm.

Prognosis pasien diperkirakan cukup baik, dengan adanya respon parsial 3 bulan pasca radiasi (kriteria RECIST 1.1)²⁶. Kemungkinan respon komplit belum diketahui dan harus menunggu *follow-up* berikutnya.

Pada pasien mungkin dapat diberikan kemoterapi ajuvan atau *targeted therapy* untuk memberikan respon komplit. *Globe-sparing surgery* juga dapat dipertimbangkan mengingat keadaan tumor saat ini bisa *resectable*. Pada pasien terdapat pembesaran KGB leher yang harus diklarifikasi lebih lanjut mengenai kemungkinan metastasis.

Kesimpulan

Radiasi dapat menjadi terapi definitif pada kasus ACC orbita. Radiasi saja dapat diberikan pada kasus awal yang masih *resectable* atau kasus lanjut, bergantung pada lokasi tumor, preferensi pasien, dan expertise dokter. Dengan teknik radiasi modern seperti SRT maupun berbagai modalitas tambahan seperti kemoradiasi dan *targeted therapy*, radiasi definitif dapat memberikan kontrol lokal dan kesintasan hidup yang cukup baik serta kualitas hidup pasien yang lebih baik dengan dimungkinkannya preservasi organ

Daftar Pustaka

1. Chen AM, Bucci MK, Weinberg V, Garcia J, Quivey JM, Schechter NR, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: prognostic features of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 152-9
2. Adenoid Cystic Carcinoma Organization International. What is acc? Cited 10 Sept 2012. Available from: <http://www.accoi.org>
3. Durrani OM, Rose GE. Tumors of the lacrimal gland. In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphee AL, Perry JD, eds. *Essentials of ophthalmic oncology*. New Jersey: Slack Incorporated; 2009. p.555-9
4. Ahmad SM, Esmaeli B, Williams M, Nguyen J, Fay A, Woog J, et al. American joint committee on cancer classification predicts outcome of patients with lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Ophthalmology* 2009; 116: 1210-15
5. Solanki U, Kim U, Shah A, Arora V, Roy K. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland – where we stand? *AIOC 2010 Proceedings; Orbit/Plastic Surgery Session-I: 2010*
6. Ahn YC, Lee KC, Kim DY, Huh SJ, Yeo IH, Lim DH, et al. Fractionated stereotactic radiation therapy for extracranial head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 501-5
7. Münter MW, Schulz-Ertner D, Hof H, Nikoghosyan A, Jensen A, Nill S, et al. Inverse planned stereotactic intensity modulated radiotherapy in the treatment of incompletely and completely resected adenoid cystic carcinomas of the head and neck: initial clinical results and toxicity of treatment. *Radiat Oncol* 2006; 1: 17
8. Song CW, Park HJ, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy. In: Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, Poortmans P, eds. *Technical basis of radiation therapy*. Berlin: Springer; 2012. p.51-61
9. Weis E, Rootman J, Joly TJ, Berean KW, Al-Katan HM, Pasternak S, et al. Epithelial lacrimal gland tumors. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1016-28
10. Rose GE, Wright JE. Pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 395-400
11. Carcinoma of the lacrimal gland. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010
12. Miglianico L, Eschwege F, Marandas P, Wibault P. Cervico-facial adenoid cystic carcinoma: study of 102 cases, influence of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 673-8
13. Cohen AN, Damrose EJ, Huang RY, Nelson SD, Blackwell KE, Calcaterra TC. Adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland, a 35-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 994-1000
14. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Hinerman RW, Villaret DB. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2004; 26: 154-62
15. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. *Practical radiotherapy planning*. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009
16. Brenner DJ. Radiobiological principles underlying stereotactic radiation therapy. In: Chin LW, Regine WF, editors. *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery*. New York: Springer; 2008. p.51-60
17. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Dindinger B. Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. *Cancer* 2005; 104: 338-44
18. Nomoto S, Shioyama Y, Ohga S, Nonoshita T, Ohnishi K, Atsumi K, et al. Preliminary results of radiation therapy for locally advanced or recurrent adenoid cystic carcinomas of the head and neck using combined conventional radiation therapy and hypofractionated inverse planned stereotactic radiation therapy. *Fukuoka Acta Med* 2009; 100: 59-66
19. Siddiqui F, Patel M, Khan M, McLean S, Dragovic J, Jin JY, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary, recurrent and metastatic tumors in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1047-53
20. Pappaspyrou G, Hoch S, Rinaldo A, Rodrigo JP, Takes RP, van Herpen C, et al. Chemotherapy and targeted therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Head Neck* 2011; 33: 905-11
21. Haddad RI, Posner MR, Busse PM, Norris CM Jr, Goguen LA, Wirth LJ, et al. Chemoradiotherapy for adenoid cystic carcinoma; preliminary results of an organ sparing approach. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 153-7
22. Samant S, van den Brekel MW, Kies MS, Wan J, Robbins KT, Rosenthal DI, et al. Concurrent chemoradiation for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2012; 34: 1263-8
23. Tse DT, Benedetto P, Morcos JJ, Johnson TE, Weed D, Dubovy S. An atypical presentation of adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 187-8
24. Matsuba HM, Thawley SE, Simpson JR, Levine LA, Mauney M. Adenoid cystic carcinoma of major and minor salivary gland origin. *Laryngoscope* 1984; 94: 1316-1318
25. Brada M, Henk JM. Radiotherapy for lacrimal gland tumours. *Radiat Oncol* 1987; 9: 175-83
26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Laporan Kasus

SRS MULTISTAGED SEBAGAI TATALAKSANA AVM BERUKURAN BESAR

Rhandyka Rafli, Soehartati Gondhowiardjo, Sri Mutya Sekarutami

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima November 2012
Disetujui Desember 2012

Alamat Korespondensi:
Dr. Rhandyka Rafli
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta
E mail: bubuyrafli123@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Seorang pria 38 tahun dengan keluhan sakit kepala dan perdarahan intrakranial. Pada DSA memperlihatkan AVM regio parietal kiri Spletzer martin IV dengan ukuran 16,9 cc. Pasien menjalani *Stereotactic RadioSurgery Multistaged*. SRS stage 1 dilakukan pada bagian superior AVM dengan ukuran 10 cc dan diberikan dosis marginal 16 Gy. Evaluasi MRI 3 bulan setelah stage 1 memperlihatkan pengecilan nidus, dan 5 bulan setelah SRS staged 1 dilakukan SRS stage 2 pada seluruh nidus yang berukuran 10 cc dengan dosis marginal 14 Gy. Pasien mengalami satu kali kejang diantara SRS tanpa defisit neurologis.

Kata kunci: AVM berukuran besar, SRS multistage

A 38 old years man with presentation of headache and intracranial bleeding. DSA is showing AVM region left parietal with Spletzer Martin IV and total nidus size 16,9 cc. The patient is undergo Stereotactic radiosurgery multistage. SRS stage 1 is targeting superior component of AVM, 10 cc in size, with 16Gy marginal dose. MRI were evaluated 3 month after stage 1 is showing shrinkage of nidus size. SRS stage 2 is done 5 month after the first stage on whole nidus 10 cc in size at that time. The dose is 14 at marginal. Seizure is happen once in between SRS without neurological deficit.

Key words: large AVM, SRS multistage

Hak cipta ©2013 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

AVM (*arteriovenous malformations*) adalah anyaman kompleks arteri dan vena yang terhubung oleh fistula tanpa pembuluh kapiler. Arteri yang terlibat mengalami defisiensi lapisan otot dan draining vena cenderung berdilatasi karena tekanan darah yang tinggi dari fistula. AVM intrakranial adalah kelainan yang relatif jarang. 90% AVM intrakranial terjadi di supratentorial. Berdasarkan ukuran AVM dibagi menjadi AVM kecil (< 3cm) dan AVM besar (>3cm).^{1,2,3}

Patogenesis dari AVM tidak sepenuhnya dimengerti, sebagian besar bersifat teoritis. AVM diperkirakan berkaitan dengan kelainan arteri dan vena primordial. AVM mulai terbentuk sejak embrio masih berukuran 40-80 mm. Plexus pembuluh primordial awalnya berdiferensiasi menjadi afferen, efferen dan komponen kapiler. Bagian yang lebih superfisial dari plexus menjadi pembuluh darah besar seperti arteri dan vena dan bagian plexus yang lebih dalam menjadi komponen kapiler yang melekat pada permukaan serebral. Sirkulasi darah otak mulai terlihat pada akhir minggu ke 4 embrio, dimana AVM muncul dari koneksi langsung arteri dan vena yang persisten dengan kegagalan pembentukan jaringan kapiler.^{4,5}

Tidak ada faktor resiko demografi dan lingkungan yang dikaitkan dengan kejadian AVM. Namun, kelainan genetik yang jarang seperti : Osler-Weber-Rendu syndrome (hereditary hemorrhagic telangiectasia), Sturge-Weber disease, neurofibromatosis, dan von Hippel-Lindau syndrome ditemukan pada sebagian kecil pasien AVM.^{1,2,6}

Tanda dan Gejala

Gejala AVM bisa berupa perdarahan otak, kejang, sakit kepala atau perburukan neurologi yang progresif. Kebanyakan AVM diketahui dari gejala perdarahan intrakranial yang tiba-tiba, yang bisa berakibat fatal atau hanya menyebabkan sakit kepala dengan atau tanpa defisit neurologis baru.^{1,2,3}

Perdarahan sering terjadi pada AVM letak dalam. Perdarahan bisa terjadi pada ruang subarachnoid, intraventrikel dan paling sering pada parenkim otak. Secara keseluruhan resiko perdarahan intrakranial adalah 2-4% per tahun. Berdasarkan angiografi, AVM yang memiliki drainase vena yang kecil dan dalam dan tekanan artei yang relatif tinggi dalam nidus mempunyai kecenderungan perdarahan yang lebih tinggi.^{1,2}

AVM subkorteks bisa menimbulkan gejala berupa kejang, defisit neurologis yang progresif dan migrain yang sulit diatasi. Kejang muncul pada 25-50% pasien AVM. Sakit kepala yang tidak teratasi bisa dianggap gejala AVM apabila tidak ditemukan kejang atau perdarahan intrakranial. Sakit kepala muncul pada 10-50% pasien AVM yang bisa berupa migrain tipikal atau sakit kepala yang tidak spesifik. Defisit neurologis yang progresif terjadi cukup jarang yang bisa berkembang dalam beberapa bulan sampai tahun. Defisit neurologis ditimbulkan oleh efek masa dari AVM yang membesar atau hipertensi draining vena. Defisit neurologis juga bisa terjadi karena peralihan aliran darah dari jaringan otak sekitar menuju nidus, yang dikenal sebagai “*steal phenomenon*”.¹

Penegakkan Diagnosis

AVM ditegakkan secara imejing menggunakan CT scan atau MRI dan dilengkapi dengan angiografi serebral. CT scan adalah alat *screening* awal pasien dengan gejala neurologis berkaitan dengan AVM, yang bisa memberikan informasi mengenai lokasi lesi dan perdarahan akut. AVM yang belum pecah pada CT tampak seperti area hiperdense yang ireguler, penambahan kontras akan memperlihatkan nidus dan *feeding* arteri dan *draining* vena.^{1,2,5}

MRI lebih superior dari CT scan dalam hal delineasi detail makroarsitektur AVM, dengan batas topografi antara nidus, *feeding* arteri dan *draining* vena dan parenkim otak yang lebih jelas, kecuali pada keadaan hemoragik akut. AVM tampak sebagai massa yang bulat seperti spons dengan bercak-bercak low signal pada T1, T2 dan flair yang disebabkan aliran *feeding* arteri, intranidal aneurisma ataupun *draining* vena. Dimana gambaran ini bisa menjadi kabur apabila terjadi perdarahan. Sinyal gelap dari ekstraselular hemosiderin bisa tampak di sekitar atau di dalam AVM, yang menandakan perdarahan sebelumnya.^{1,7,8}

Angiografi serebral dibutuhkan untuk penilaian morfologi dan hemodinamik dari AVM, data ini sangat penting dalam perencanaan tatalaksana. Tampilan penting dari angiografi adalah pola dari *feeding* arteri dan *drainase* vena serta aneurisma pada vena dan arteri. 10-58% pasien AVM memiliki aneurisma yang terletak pada pembuluh diluar AVM, dalam *feeding* arteri ataupun dalam nidus AVM. Aneurisma intranidal memiliki resiko ruptur yang lebih besar.^{7,8}

DSA (*digital Substraction Angiografi*) merupakan standar diagnostik dan follow up untuk AVM serebral karena memiliki resolusi spasial dan temporal yang tinggi. Namun beberapa pusat memilih pemakaian 3D enhance kontras MR Angiografi sebagai pengganti DSA, karena resiko yang berkaitan dengan DSA seperti perdarahan, alergi, nefrotoksik dan tromboembolisme yang menambah resiko 0,1%-1% dari defisit neurologi permanen.^{7,8}

Penatalaksanaan AVM

Terdapat beberapa strategi dalam menghadapi AVM yaitu : observasi, bedah, SRS dan embolisasi. Pemilihan modalitas baik tunggal ataupun multipel bergantung pada resiko perdarahan yang ditentukan oleh anatomi AVM yang didapat melalui MRI atau angiografi berupa pola dan lokasi pembuluh *feeding* dan *drainase*, keberadaan aneurisma, fistula arteri vena langsung, stenosis dan oklusi vena. Selain itu faktor pasien seperti usia, keadaan umum, kondisi klinis, pekerjaan dan gaya hidup ikut menjadi pertimbangan.^{1,5,9}

Bedah bisa memberikan derajat obliterasi yang baik. Tahun 1986, Spetzler dan Martin memperkenalkan sistem *grading* AVM berdasarkan ukuran nidus, drainase vena dan kejelasan batas dengan jaringan otak sekitar. Sistem *grading* ini terbukti memiliki relevansi klinis dengan nilai prediktif kelayakan untuk bedah reseksi maupun perkiraan hasil bedah.¹⁰

Tabel 1. Spletzer-Martin Score

Ukuran Nidus	Skor	AVM grade		
<3 cm	1	Skor S-M	Keberhasilan	Ket
3-6 cm	2	Grade I	92-100%	Low grade
>6 cm	3	Grade II	95	Low grade
Drainase Vena		Grade III	88	Low grade
Superfisial	0	Grade IV	73	High grade
Dalam	1	Grade V	57	High grade
Batas jaringan		Grade VI*	0	Inoperabel
Jelas	0			
Tidak jelas	1			

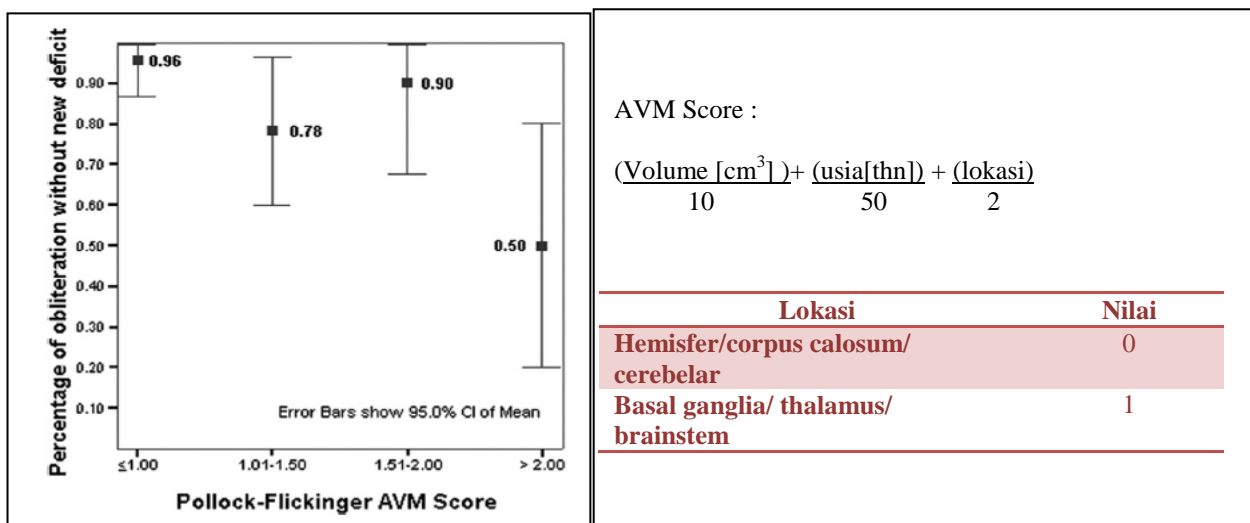
Stereotactic Radiosurgery

Stereotactic radiosurgery diberikan pada pasien AVM yang tidak bisa dibedah. Bisa dilakukan dengan LINAC, Gamma Knife dan Proton beam *radiosurgery*. AVM dengan ukuran kecil pada lokasi berjauhan dari struktur kritis memberikan respon terbaik terhadap SRS. AVM merespon lambat terhadap radiasi, sehingga dibutuhkan waktu untuk terjadinya obliterasi total, namun, pada anak diperkirakan respon obliterasi relatif lebih cepat.^{1,2,11}

Radiasi pada pembuluh darah AVM menyebabkan perubahan progresif yang berujung pada penyempitan lumen dan obliterasi. Perubahan awal setelah SRS adalah kerusakan sel endotel yang diikuti penebalan progresif dari

lapisan intimal yang disebabkan proliferasi otot polos yang melibatkan matriks ekstraseluler dengan peran kolagen tipe IV. Kemudian terjadi degenerasi selular dan transformasi hyalin yang menyebabkan obliterasi nidus.^{11,12}

Telah banyak publikasi mengenai range dosis volumetrik untuk SRS pada AVM, dengan dosis margin umumnya 16 sampai 25 Gy pada satu kali sesi SRS. Efek radiasi SRS bersifat kumulatif, dengan obliterasi tercepat yang terdokumentasi dalam 2-3 bulan, 50% efek tampak dalam tahun pertama, 80% dalam tahun ke dua dan 90% pada tahun ke tiga. Derajat keberhasilan obliterasi SRS dapat diperkirakan dengan skor AVM yang diperkenalkan oleh Pollock-Flickinger (gambar 1)^{1,13,14}



Gambar 1. Modified (Pollock-Flickinger) AVM Score

Penanganan multidisiplin diperlukan dalam pemilihan kandidat SRS pada pasien AVM dan penatalaksanaannya. Pemberian single dose (40 mg) metilprednisolon dapat menjadi pilihan kortikosteroid saat SRS, pemberian antikejang dan analgetik dapat dipertimbangkan. MRI post SRS dilakukan pada interval 6 bulan pada 3 tahun pertama untuk melihat efek radiasi pada obliterasi bertahap dari AVM. Jika dalam 3 tahun menunjukkan penutupan kompli dari nidus AVM, diperlukan konfirmasi dengan angiografi untuk kepastian obliterasi pada tahun ke 3 setelah SRS. jika belum terjadi obliterasi dalam 3 tahun. Pemberian SRS ulangan atau pemberian modalitas lain dapat dipertimbangkan.^{1,15}

Embolisasi

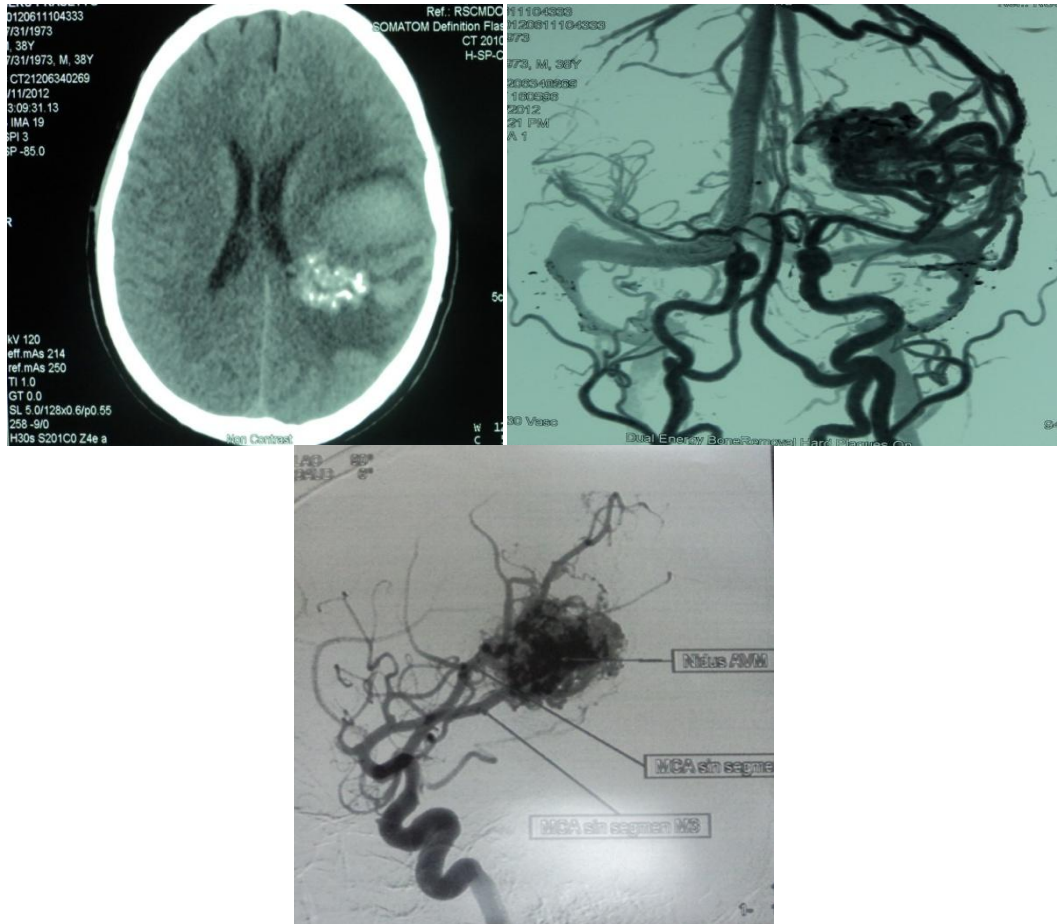
Endovaskular embolisasi bisa digunakan untuk mengatasi aneurisma proximal sebelum bedah mikro atau SRS, terutama jika aneurisma merupakan sumber perdarahan. Embolisasi juga berperan untuk obliterasi pedikel arteri dalam yang tidak dapat dicapai pada pembedahan.

Embolisasi pada *feeding* arteri tidak diperlukan karena bisa teratasi saat pembedahan.¹

Observasi dapat menjadi pilihan pada AVM besar (rerata diameter 4-5 cm) yang tidak pernah berdarah. Karena resiko perdarahan yang kecil (2-4% per tahun) dan 1% angka kematian 1% per tahun karena perdarahan.¹

Laporan Kasus

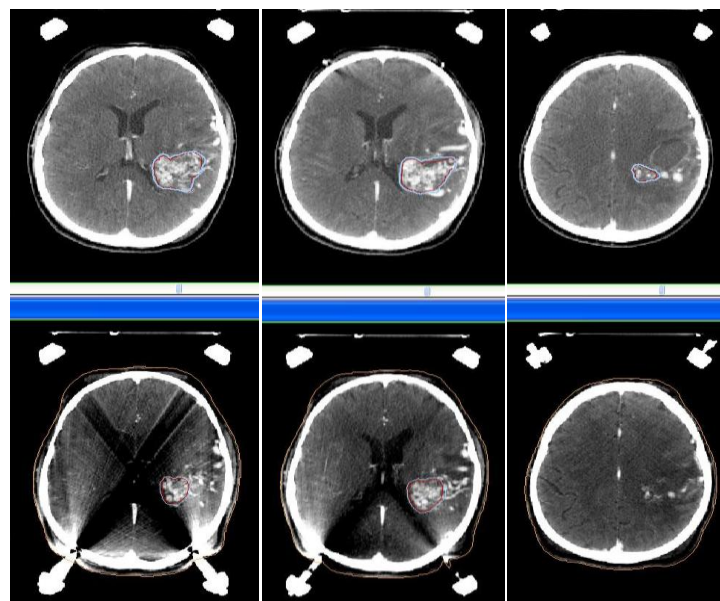
Seorang pria berusia 38 tahun dengan keluhan sakit kepala dan mual tiba-tiba, yang berlanjut menjadi penurunan kesadaran, afasia motorik dan hemiparesis kanan. Pasien dirawat karena perdarahan intrakranial. pada arteriografi AVM dengan feeder dari arteri serebri media sinistra segmen M3 dan arteri serebri posterior sinistra segmen P3 dengan draining vein supervisialis dan profunda. Kesan high flow. Spetzler martin 4. dengan nidus pada lobus parietal kiri yang berukuran 4x3,5x3,5 cm. (gambar 2). Pasien direncanakan menjalani SRS double staged setelah bekas perdarahan mengalami resolusi, dilakukan CT planing dan didapatkan PTV nidus total sebesar 16,9cc



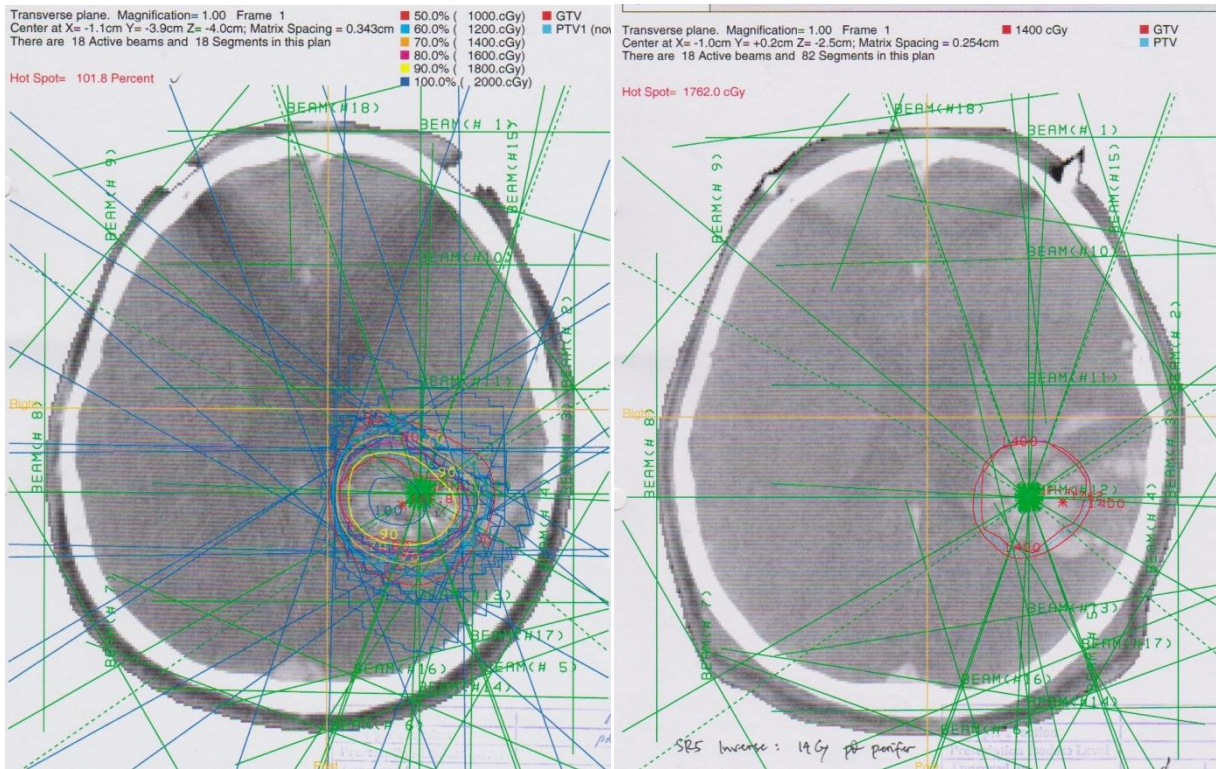
Gambar 2. Gambaran AVM parietal sinistra dengan perdarahan pada CT Scan. Konfirmasi Angiografi menunjukkan Spletzer Martin 4.

Pasien menjalani *double staged* SRS dengan target pertama bagian superior nidus sebesar 10 cc dengan *marginal* dose 16Gy. MRI dilakukan 3 bulan setelah SRS stage 1 menunjukkan pengecilan 45% nidus menjadi 3,2x3,1x3,1cm. SRS stage 2 dilakukan dengan jarak 6 bulan dari SRS sebelumnya pada PTV nidus sisa sebesar 10cc

dengan *marginal* dose 14Gy (gambar 3). Dalam 6 bulan follow up pasien mengalami 1 kali kejang yang bisa diatasi dengan obat. Tidak terdapat gejala neurologis sisa setelah SRS. Evaluasi 3 bulan post SRS stage 2 memperlihatkan nidus yang mengecil menjadi 2,6 x 2,6 x 2,6 cm.



Gambar 3. Perbandingan delineasi nidus pada SRS stage 1(atas) dan SRS stage 2 (bawah)



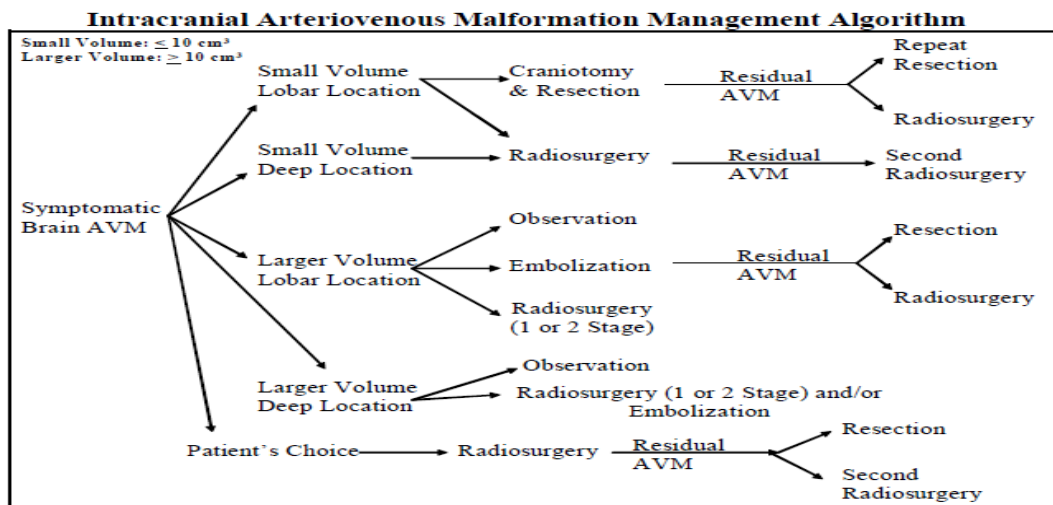
Gambar 4. Inverse Planing SRS stage 1 dan stage 2

Diskusi

Ukuran AVM yang besar menjadi tambahan kesulitan dalam pembedahan, embolisasi dan SRS. Beberapa pusat layanan menggunakan tatalaksana multimodalitas, namun faktanya kebanyakan AVM ukuran besar tetap tidak bisa teratasi. Telah banyak publikasi yang mencoba berbagai pendekatan untuk tatalaksana AVM berukuran besar seperti SRS berulang, embolisasi dilanjutkan dengan SRS dan SRS double stage. Dengan *clinical trial* yang masih berlanjut sampai sekarang. IRSA mencoba memberikan rekomendasi penatalaksanaan AVM (gambar 4).

Keputusan dalam pemilihan tatalaksana dipengaruhi oleh 1,2,5

1. Usia pasien
2. Kondisi medis pasien
3. Riwayat perdarahan sebelumnya
4. Tindakan yang dilakukan sebelumnya
5. Volume AVM
6. Lokasi AVM
7. Gejala yang muncul
8. Keterampilan dan pengalaman bedah syaraf
9. Pilihan pasien



Gambar 4. Algoritma rekomendasi IRSA terhadap tatalaksana AVM

Penggunaan embolisasi sebelum SRS masih menjadi kontradiksi. Secara teori embolisasi dapat memperkecil ukuran nidus sehingga pada saat SRS dapat diberikan dosis lebih besar dengan aman. Embolisasi dapat bermanfaat sebelum diberikan SRS jika terdapat pengecilan permanen dari nidus AVM dan pengurangan aliran darah tidak membantu efek SRS. Spiro et al (spiros) memperlihatkan terdapat hasil yang baik dari embolisasi sebelum SRS tanpa efek samping berarti.³ Namun, Gobin et al^{16,17} memperlihatkan hasil negatif karena SRS membutuhkan waktu lama untuk obliterasi, di fase laten ini dapat terjadi 14-15% rekanalisasi pada AVM sehingga nidus tidak terobliterasi karena tidak masuk dalam delineasi AVM. Study yang dilakukan oleh Andrade S et al yang mengevaluasi derajat obliterasi dan hasil klinis dari pasien SRS dengan dan tanpa embolisasi sebelumnya. 47 pasien dengan embolisasi dan SRS dibandingkan dengan 47 pasien yang matching dengan SRS saja. Obliterasi nidus 40% pada grup pertama dan 70% pada grup kedua, hal ini memperlihatkan embolisasi sebelum SRS lebih inferior dari SRS saja.

Pemberian SRS dalam satu kali untuk AVM besar memberikan hasil yang tidak memuaskan karena resiko berkaitan efek radiasi dari volume jaringan normal sekitar dan kemungkinan obliterasi yang semakin rendah seiring dengan besarnya ukuran nidus AVM. SRS berulang dapat menjadi pilihan jika setelah evaluasi 3 tahun belum terjadi obliterasi. Henrik Hauswald et al^{1,18} menyatakan bahwa SRS ulangan dapat memberikan hasil yang cukup baik dengan efek samping minimal.

Beberapa pusat SRS mulai menerapkan *staged* SRS dengan harapan dapat memberikan dosis total yang lebih tinggi pada volume total AVM sambil mengurangi kemungkinan efek samping. Semakin besar dosis total semakin besar kemungkinan obliterasi, dan mengurangi resiko perdarahan intrakranial. Namun penanganan AVM yang bersifat sebagian meningkatkan kemungkinan perdarahan (24-26%) dibandingkan SRS pada keseluruhan

nidus (2-4%). *Multistaged* SRS memerlukan keseimbangan antara resiko perdarahan diantara *staged* SRS dengan peningkatan kemungkinan obliterasi melalui *staged* SRS. Study yang dilakukan oleh Paul P et al dan Hideyuki kano et al^{1,19,20} memperlihatkan bahwa *staged* SRS merupakan terapi yang layak dan memiliki tingkat obliterasi jangka panjang yang tinggi, dimana efek samping radiasi relatif rendah. Sumber kesakitan dan kematian terutama dari perdarahan selama periode antara *stages* SRS. Setelah seluruh AVM teradiasi resiko perdarahan kembali menjadi 2-4% per tahun.

SRS *multistaged* menjadi pilihan terutama jika PTV lebih dari 15cc. Setelah delineasi GTV nidus AVM, nidus dibagi menjadi medial dan lateral atau inferior dan superior. Penandaan batas menggunakan penanda anatomis seperti mpembuluh darah besar, ventrikel atau struktur anatomis lainnya. Setiap *staged* telah ditetapkan sebelum mulai SRS stage 1. SRS stage 2 dilakukan 3-6 bulan setelah SRS stage 1, dan posisinya direproduksi dengan menggunakan penanda anatomi intrakranial. Grup Pittsburgh melaporkan tingkat obliterasi 50% (7dari14) setelah 36 bulan tanpa defisit neurologis. Dengan tambahan 29% (4 pasien) mengalami hampir obliterasi total. Butuh *follow up* yang lebih panjang sampai dengan 5 tahun untuk menilai hasil SRS *multistage*. Pemberian dosis *margin* minimal 16 Gy dianggap aman dan efektif secara rasional.^{1,19,20,21}

Hal yang masih menjadi kendala dalam SRS *multistaged* adalah penentuan jarak optimal antara SRS stage 1 dengan SRS stage 2, hal ini masih menunggu pengalaman dari hasil SRS *multistage*, kendala lain adalah ketepatan *repositioning* pada stage 2 yang disebabkan perbedaan posisi kepala atau posisi G-frame sulit untuk diestimasi. Kasus yang dipaparkan diatas merupakan penanganan SRS *multistaged* pertama di RSCM untuk AVM berukuran besar. Butuh *follow up* lebih lanjut untuk mendapatkan respon klinis dan keberhasilan penanganan AVM berukuran besar.

Daftar Pustaka

1. International radiosurgery association (IRSA). Stereotactic radiosurgery for patients with intracranial arteriovenous malformations (AVM). Harrisburg (pa): international radiosurgery association (IRSA); 2009 march. 22 p. (radiosurgery practice guideline report; no. 2-03)
2. Hamad I, Farhat . Cerebral arteriovenous malformations. Journal disease a month. 2011 ;57 : 625-37
3. Blackburn SL, Ashley WW Jr, Rich KM, Simpson JR, Drzymala RE, Ray WZ, et al. Combined endovascular embolization and stereotactic radiosurgery in the treatment of large arteriovenous malformations. Journal of Neurosurgery. 2011 ; 114(2) : 1758-67
4. Stevens J, Leach JL, Abruzzo T, Jones BV. De novo cerebral arteriovenous malformation: case report and literature review. American Journal Neuro Radiologi 2009 Jan;30(1):111-2
5. Baskaya MK, Jea A, Heros RC, Javahary R, Sultan A.. Cerebral Arteriovenous Malformations Clinical neurosurgery – the congress of neurological surgeons. 2006;53:114-44
6. Nishida T, Faughnan ME, Krings T, Chakinala M, Gossage JR, Young WL, et al. Brain arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia: gene-phenotype correlations. American Journal Of Medical Genetics. 2012 Nov ; 158A (11) : 2829-34
7. Hadizadeh DR, von Falkenhausen M, Gieseke J, Meyer B, Urbach H, Hoogeveen R, et al. Cerebral arteriovenous malformation: spetzler - martin classification at subsecond- temporal - resolution fourdimensional mr angiography compared with that at dsa. Radiology. 2008;246(1):205-13
8. Suzuki H, Maki H, Taki W. Using image fusion combining three- dimensional digital subtraction angiography with magnetic resonance imaging. Turkish neurosurgery .2012;22(3):341-5

9. Lee SH, Lim YJ, Choi SK, Kim TS, Rhee BA. Radiosurgical considerations in the treatment of large cerebral arteriovenous malformations. *Journal Korean Neurosurgical Society*. 2009;46:378-84
10. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *Journal of Neurosurgery* 2008 Jan;108(1):186-93
11. Murray G, Brau RH. A 10-year experience of radiosurgical treatment for cerebral arteriovenous malformations: a perspective from a series with large malformations. *Journal of Neurosurgery* .2011;115(0):337-46
12. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE.. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *Journal of Neurosurgery*. 1997;87(3): 352-7
13. Pollock BE, Flickinger JC. Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading system. *Neurosurgery* 2008;63:239-43
14. Lunsford LD, Niranjan A, Kondziolka D, Sirin S, Flickinger JC.. Arteriovenous malformation radiosurgery : a twenty year perspective. *Clinical Neurosurgery :the congress of neurological surgeons*. 2008;55:108-19
15. Buis DR, Meijer OW, van den Berg R, Lagerwaard FJ, Bot JC, Slotman BJ, Vandertop WP.. Clinical outcome after repeated radiosurgery for brain arteriovenous malformations. *Radiotherapy and oncology*. 2010; 95:250-256
16. Gobin YP, Laurent A, Merienne L, Schlienger M, Aymard A, Houdart E, et al: Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *Journal of Neurosurgery* 85:19-28, 1996
17. Andrade-Souza YM, Ramani M, Scora D, Tsao MN, terBrugge K, Schwartz ML. : Embolization before radiosurgery reduces the obliteration rate of arteriovenous malformations. *Journal of Neurosurgery* 2007 : 60 (3) : 443-52
18. Hauswald H, Milker-Zabel S, Sterzing F, Schlegel W, Debus J, Zabel-du Bois A Repeated linac-based radiosurgery in high-grade cerebral arteriovenous-malformations (AVM) Spetzler–Martin grade III to IV previously treated with radiosurgery. *Radiotherapy and Oncology* 217–222.2011;98(1):217-22
19. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Park KJ, Parry PV, Yang HC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 6: multistaged volumetric management of large arteriovenous malformations. *Journal of Neurosurgery*. 2012 ; 116 (1) :54-65
20. Huang PP, Rush SC, Donahue B, Narayana A, Beckske T, Nelson PK, et al, . Long-term Outcomes After Staged-Volume Stereotactic Radiosurgery for Large Arteriovenous Malformations. *Journal of Neurosurgery* .2012;71(3):632-44
21. Chung WY, Shiau CY, Wu HM, Liu KD, Guo WY, Wang LW, et al. Staged radiosurgery for extra-large cerebral arteriovenous malformations: method, implementation, and results. *Journal of Neurosurgery*. 2008 ; 109(4):65-72

UCAPAN TERIMAKASIH

Redaksi majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Mitra Bestari atas kontribusinya pada penerbitan volume 4 issue 1 tahun 2013 :

Prof. DR. Dr. Soehartati, SpRad (K) Onk.Rad	Fak-Kedokteran Universitas Indonesia/ RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
Prof. Dr. H.M. Djakaria, SpRad (K) Onk.Rad	Fak-Kedokteran Universitas Indonesia/ RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
DR. Dr. Sri Mutya Sekarutami, SpRad (K) Onk.Rad	Fak-Kedokteran Universitas Indonesia / RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

INDEKS PENULIS

F

Faisal Adam Radiat Onkol Indones 2013;4(1):24-28

H

Henry Kodrat Radiat Onkol Indones 2013;4(1):17-23

M

Mirna Primasari Radiat Onkol Indones 2013;4(1):8-16

N

Nikrial Dewin Radiat Onkol Indones 2013;4(1):1-7

R

Rhandyka Rafli Radiat Onkol Indones 2013;4(1): 29-35