



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

SECONDARY MALIGNANCY PASCA RADIOTERAPI

Fathiya Juwita Hanum, Sri Mutya Sekarutami

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Juni 2016
- Disetujui Juli 2016

Alamat Korespondensi:

dr. Fathiya Juwita Hanum

Departemen Radioterapi RSUPN

Cipto Mangunkusumo, Fakultas

Kedokteran Universitas Indonesia,

Jakarta.

E mail:

fathiyajuwitanum46@gmail.com

Abstrak / Abstract

Perkembangan teknologi kedokteran dibidang Radioterapi dalam pengobatan kanker telah berdampak terhadap angka harapan hidup pasien kanker yang menjadi lebih tinggi. Hal ini juga diiringi dengan meningkatnya risiko terjadinya *secondary malignancy* pasca radiasi. Efek *bystander* radiasi menyebabkan sel yang tidak menjadi target radiasi, tapi posisinya berdekatan dengan sel target pada saat terjadinya paparan radiasi juga terkena dampak radiasi secara biologis. Berbagai strategi telah dikembangkan untuk memperbaiki rasio terapeutik pada banyak kasus keganasan yang diterapi dengan radiasi. Hal ini diharapkan dapat meningkatkan kemungkinan kontrol lokal pada tumor sekaligus mengurangi efek samping terhadap jaringan sehat disekitarnya yang tidak menjadi target radiasi.

Kata kunci : radioterapi, *secondary malignancy*, *bystander effect*

The development of medical technology in radiotherapy for cancer treatment has increase life expectancy of cancer patients. It is also cause the risk of secondary malignancy after radiation therapy. Bystander effect of radiation causes adjacent non targetted cells also affected biologically. Various strategies have been developed to improve the therapeutic ratio in many cases of malignancy treated with radiation. This is expected to increase the likelihood of local control of the tumor while reducing the side effects on organ at risk.

Keywords: radiotherapy, *secondary malignancy*, *bystander effect*

Hak Cipta ©2016 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Seiring berkembangnya ilmu kedokteran dalam pengobatan kanker, angka harapan hidup pasien kanker menjadi lebih tinggi. Jumlah *survivor* kanker meningkat hingga tiga kali lipat sejak lebih dari tiga dekade terakhir. Di Amerika Serikat jumlahnya mencapai lebih dari 10 juta orang. Namun rangkaian pengobatan kanker seperti radioterapi dan kemoterapi, terlebih kombinasi keduanya dapat meningkatkan risiko terjadinya *secondary malignancy* pada masa yang akan datang.^{1, 2, 3}

Secondary malignancy merupakan kejadian kanker primer kedua setelah melewati periode laten tertentu pasca terapi kanker pertama, yang berhubungan dengan terapi sebelumnya. Dengan meningkatnya jumlah *survivor* kanker, risiko *secondary malignancy* juga mengalami peningkatan. Selama periode *follow-up* pasca terapi, proporsi pasien yang

mengalami *secondary malignancy* relatif besar, frekuensinya berkisar antara 1 hingga lebih dari 10%, tergantung usia dan jenis kelamin.^{4, 5}

Namun perlu diingat bahwa pengobatan kanker bukanlah satu-satunya penyebab kejadian *secondary malignancy*. Beberapa faktor predisposisi seperti *hereditary cancer syndrome* dan pola hidup yang salah pasca terapi kanker juga berperan penting dalam kejadian *secondary malignancy*.

Efek Radiasi Terhadap Jaringan Normal

Berdasarkan waktu terjadinya, efek radiasi terhadap jaringan dapat diklasifikasikan dalam tiga kelompok.⁸

Efek akut . Perubahan terjadi pada 6 bulan pertama pasca radiasi. Jika dosis radiasi yang diberikan cukup

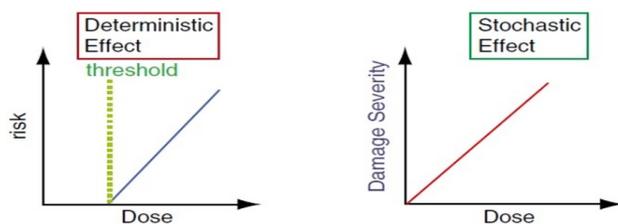
tinggi hingga melampaui batas toleransi, akan menyebabkan terjadinya kematian jaringan/organ.⁸

Efek subakut. Perubahan terjadi pada 6 - 12 bulan pasca radiasi. Degenerasi parenkimal sekunder yang terjadi pada tahap ini akan menyebabkan menurunnya resistensi jaringan terhadap radiasi.⁸

Efek kronik. Perubahan terjadi setelah 12 bulan pasca radiasi. Pada tahap ini dapat terjadi proses karsinogenesis, mutasi genetik dan aberasi kromosom.⁸

Efek akut dan subakut radiasi termasuk kedalam **efek deterministik** (*non-random effects*). Tingkat kerusakan yang ditimbulkan efek ini tergantung pada besar dosis yang diberikan, dimana kerusakan jaringan akan terjadi pada dosis yang melebihi ambang batas toleransi. Misalnya jika dosis *total body irradiation* > 5 Gy akan menyebabkan supresi *bone marrow*, maka pada dosis < 5 Gy supresi *bone marrow* ini tidak akan terjadi. Contoh dari efek deterministik diantaranya katarak, eritema kulit, sterilitas, myelitis radiasi dan fibrosis.^{3, 8}

Efek kronik radiasi termasuk kedalam **efek stokastik** (*random effects*). Untuk terjadinya efek ini tidak ada batasan dosis tertentu. Peningkatan dosis akan meningkatkan kemungkinan terjadinya efek, namun tidak berhubungan dengan tingkat keparahannya. Karsinogenesis, mutasi genetik dan aberasi kromosom merupakan contoh dari efek stokastik.^{3, 4, 8}



Gambar 1. Grafik Efek Deterministik dibandingkan Stokastik

Karsinogenesis Radiasi

Karsinogenesis merupakan proses pertumbuhan kanker yang ditandai dengan terjadinya proliferasi sel yang cepat dan tidak terkontrol. Pertumbuhan kanker pada jaringan terjadi melalui beberapa tahapan yang secara umum dapat dibagi kedalam 4 fase : inisiasi neoplastik, promosi, konversi dan progresi.¹⁰

Inisiasi neoplastik terjadi karena adanya satu atau beberapa mutasi pada sel tunggal yang menjadi dasar evolusi klonal dari kanker. Hal ini menyebabkan sel yang awalnya normal berkembang menjadi ganas, ditandai dengan kemampuan proliferasi sel yang tidak terbatas. Pada tahapan selanjutnya pertumbuhan kanker tergantung pada proses promosi, meliputi komunikasi interseluler yang melibatkan faktor pertumbuhan (*growth factors*), hormon dan lingkungan. Selama proses konversi sel preneoplastik menjadi sel ganas, terjadi pula proses mutasi pada gen lain yang terakumulasi, hal ini dipicu oleh meningkatnya instabilitas genom.¹⁰

Radiasi telah lama diketahui bersifat sitotoksik dan karsinogenik. Radiasi pengion adalah karsinogen yang efektif. Memiliki kemampuan masuk ke dalam sel, mengeluarkan energi secara acak dan menyebabkan transformasi maligna pada berbagai jaringan yang berbeda. Transformasi ini disebabkan oleh kerusakan DNA pada sel yang mendapat radiasi dengan cara mengubah program genetik sehingga menimbulkan pertumbuhan dan proliferasi sel yang abnormal. Kegagalan dalam memperbaiki kerusakan DNA menyebabkan kumpulan mutasi gen yang bersifat permanen pada jaringan yang diradiasi ditandai dengan instabilitas genom.^{1, 11, 12, 13, 14}

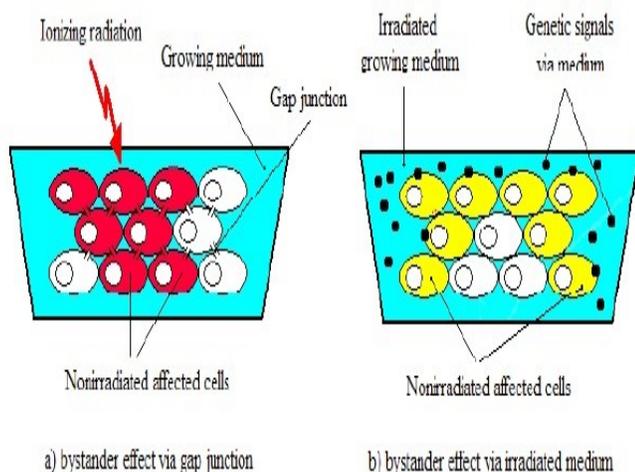
Perubahan atau kerusakan pada materi genetik dapat pula terjadi akibat radiasi pada sitoplasma sel bahkan pada sel yang berada di sekitar atau berdekatan dengan sel yang terpapar radiasi. Efek biologi yang timbul pada sel yang tidak menjadi target radiasi, tapi posisinya berdekatan dengan sel target pada saat terjadinya paparan radiasi disebut sebagai efek *bystander*.^{15, 16}

Penggunaan *single particle microbeam*, memungkinkan satu sel tertentu untuk diradiasi dan efek biologi yang terjadi pada sel disekitarnya dapat diamati. Penelitian dengan transfer medium dari sel yang diradiasi ke sel yang tidak diradiasi telah menunjukkan bahwa sel yang diradiasi mensekresikan suatu molekul/sinyal perusak dan mentransferkannya ke sel terdekat (*bystander*) melalui komunikasi antar sel, *gap junction*. Efek *bystander* yang timbul berupa kematian sel, aberasi kromosom, mutasi dan transformasi onkogenik.¹⁵

Saat ini telah dibuktikan secara ilmiah bahwa kerusakan pada sel yang tidak terpapar radiasi secara langsung ditransmisikan oleh sinyal intraseluler melalui *gap junction*, yang merupakan celah kecil yang terbentuk dian-

tara sel – sel yang berdekatan yang dapat menyebabkan perpindahan molekul – molekul kecil dan ion. Pada percobaan menggunakan *single particle microbeam*, sel – sel didalam cawan petri diradiasi secara individual. Percobaan ini menunjukkan selain sel yang dikenai oleh partikel *microbeam*, ada banyak sel lain disekitarnya yang mengalami kerusakan akibat radiasi.¹⁵

Metode lain yang digunakan untuk membuktikan adanya efek *bystander* radiasi adalah percobaan menggunakan medium pertumbuhan dari sel yang telah terpapar radiasi terhadap sel yang tidak mendapat radiasi. Dibuktikan bahwa terdapat pelepasan *survival controlling signal* kedalam medium selama proses radiasi, yang menunjukkan bahwa tanpa adanya kontak antar sel sekalipun tetap dapat memicu terjadinya efek *bystander* jika medium yang terpapar radiasi dipindahkan pada sel yang tidak terpapar radiasi.¹⁶



Gambar 2. (a) Efek *Bystander* melalui *gap junction*
(b) Efek *Bystander* melalui medium sel yang telah diradiasi (dikutip dari *Cellular Bystander Effects and Radiation Hormesis*¹⁶)

Secondary Malignancy Pasca Radioterapi

Secara umum, *secondary malignancy* dianggap sebagai akibat dari tindakan radiasi jika terdiagnosa setelah periode laten pasca radiasi (biasanya 5 tahun atau lebih), muncul pada daerah yang sebelumnya tercakup dalam lapangan radiasi dan mempunyai gambaran histologi yang berbeda dari kanker sebelumnya.^{13, 17}

Ada beberapa faktor yang berperan dalam meningkatkan risiko terjadinya *secondary malignancy* pasca radiasi, baik itu faktor dari pasien maupun faktor terkait tindakan radioterapi itu sendiri. Dari sisi pasien, faktor yang mempengaruhi terjadinya *secondary malignancy*

pasca radiasi diantaranya usia, jenis kelamin dan angka harapan hidup. Sementara terkait tindakan radioterapi terdapat tiga faktor penting yang berperan, yaitu total dosis radiasi, volume jaringan yang terpapar radiasi, dan tipe jaringan yang mendapat radiasi.¹³

Penelitian Terkait *Secondary Malignancy* Pasca Radioterapi

Untuk dapat menilai apakah suatu *secondary malignancy* pasca radiasi memang disebabkan oleh tindakan radioterapi, suatu penelitian hendaklah memenuhi kriteria sebagai berikut :⁷

1. Jumlah sampel (pasien) yang cukup banyak / memadai
2. Kelompok kontrol yang sebanding (pasien dengan kanker yang sama namun menjalani terapi lain selain radiasi)
3. Periode *follow-up* yang panjang

Penelitian yang memenuhi kriteria diatas dapat dilakukan pada pasien dengan kanker prostat, kanker serviks, Hodgkin *disease* dan kanker payudara.⁷

Kanker Prostat

Brenner, et al (2000) melakukan studi kohort yang melibatkan 51,587 pasien kanker prostat yang menjalani radioterapi dan 70,539 pasien yang menjalani operasi. Data diambil dari *The National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology, and End Results* (SEER). Dari sekitar 17.000 pasien yang bertahan selama lebih dari 5 tahun pasca radioterapi, 1,185 (7%) mengalami *secondary malignancy*.⁵

Pada pasien kanker prostat yang menjalani radioterapi, *relative risk* terkena *secondary malignancy* pada 10 tahun meningkat 34% dibandingkan pasien yang menjalani operasi. *Relative risk* terkena kanker buli 77% lebih tinggi pada pasien yang menjalani radiasi dibanding yang menjalani operasi, sementara *relative risk* terkena kanker rektum 105% lebih tinggi pada pasien yang menjalani radiasi.^{3, 7}

Kanker Serviks

Dibandingkan pasien kanker serviks yang menjalani operasi, pasien yang menjalani radioterapi lebih berisiko terkena *secondary malignancy* seperti kanker buli,

rektum, vagina, dan uterus.³

Boice, et al melakukan penelitian yang melibatkan 42 peneliti dari 38 institusi. Jumlah sampel 150,000 pasien dengan kelompok kontrol yang ideal sebagai pembanding, karena kanker serviks sama-sama memberikan hasil yang baik diterapi dengan radiasi maupun operasi. *Risk ratio* berkisar dari yang tinggi 4.0 untuk kanker buli hingga yang rendah 1.3 untuk kanker tulang.⁷

Kleinerman, et al (1995) melakukan studi kohort tentang insiden *secondary malignancy* pada 66,541 pasien kanker serviks pada 13 populasi kanker di 5 negara. 49,828 (75%) diantaranya menjalani radioterapi dan 16,713 (25%) lainnya menjalani operasi. Rata-rata waktu *follow-up* adalah 10,4 tahun dan tercatat lebih dari 2.000 kejadian *secondary malignancy* yang terjadi.⁵

Hodgkin Disease (HD)

Beberapa penelitian menemukan bahwa dibandingkan populasi normal, pasien HD lebih berpeluang mengalami *secondary malignancys*. Survivor HD wanita 3-17 kali lebih berisiko mengalami kanker payudara dibandingkan keseluruhan populasi.^{3, 18}

Penelitian terbesar mengevaluasi 3,869 wanita dari *population-based registries participating* pada Program SEER. Seluruhnya telah menjalani radioterapi sebagai terapi inisial untuk HD. Kanker payudara terjadi pada 55 pasien (1,4 % dari seluruh kasus). Risiko terjadinya kanker payudara pada wanita yang diterapi sebelum usia 16 tahun adalah 61% dari 55 pasien (33 orang) atau 0,8% dari seluruh pasien yang menjalani radioterapi HD dan kebanyakan terjadi 10 tahun pasca terapi. Risiko kanker payudara berkurang seiring peningkatan usia saat menjalani radiasi dan hanya sedikit pada wanita usia 30 tahun keatas saat menjalani radiasi. Periode laten untuk munculnya kanker dapat berkisar dari 10 tahun hingga beberapa dekade pasca radiasi. Risiko yang tinggi terhadap kanker payudara pasca HD terkait dengan terapi pada usia muda dengan radioterapi *mantle* dan kemoterapi.^{7, 19}

Kanker Payudara

Sebuah penelitian yang melibatkan 1,029 pasien kanker payudara di *Department of Therapeutic Radiology, Yale University School of Medicine* yang menjalani lumpektomi dan radioterapi (LRT). 1,387 kohort pasien kanker payudara menjalani operasi mastectomy (MAST) tanpa radiasi, sebagai kelompok pembanding. *Secondary malignancy* dikelompokkan menjadi payudara kontra lateral versus non payudara. Median *follow-up* 14.6 tahun untuk kelompok LRT dan 16 tahun untuk kelompok MAST. Kejadian *secondary malignancy* payudara pada 15 tahun adalah 10% untuk kelompok MAST dan LRT, sementara risiko *second non-breast cancer* dalam 15 tahun adalah 11% untuk kelompok LRT dan 10% untuk kelompok MAST. Dari penelitian ini tidak terdapat perbedaan bermakna kejadian *secondary malignancy* pada kedua kelompok baik pada payudara kontra lateral maupun non payudara.²³

Rata – rata dosis radioterapi selama pengobatan kanker payudara yang diterima oleh sisi yang terkena kanker paru adalah 8.7 Gy, sementara 5.6 Gy pada sisi yang dibandingkan pada wanita yang tidak mengalami kanker paru. Peneliti memperlihatkan diantara wanita dengan kanker payudara yang bertahan setidaknya 5 tahun, *relative risk* terkena kanker paru pasca terapi meningkat 8.5% per Gy dosis yang diterima paru. Hasil ini menunjukkan bahwa risiko *second lung cancer* pasca radioterapi pada kanker payudara stadium awal berhubungan dengan dosis yang diterima paru.²⁴

Dampak IMRT terhadap Kejadian *Secondary Malignancy* Pasca Radiasi

Perubahan dari teknik *Three-Dimensional Conformed Radio Therapy* (3D-CRT) menjadi *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT) akan melibatkan lebih banyak lapangan penyinaran. *Dose-volume histograms* memperlihatkan bahwa sebagai konsekuensinya akan lebih besar volume jaringan normal yang terpapar radiasi dosis rendah pada teknik IMRT dibandingkan 3D-CRT. Selain itu jumlah monitor unit meningkat 2-3 kali lipat.⁴

Ada dua alasan mengapa perubahan dari 3D-CRT menjadi IMRT dapat meningkatkan kejadian *second malignancies*. Pertama, IMRT menggunakan lebih banyak

lapangan penyinaran, sebagai konsekuensinya volume jaringan normal yang terpapar dosis rendah akan semakin besar. Kedua, pada IMRT, pemberian dosis tertentu pada isosenter dari modulated field akan menyebabkan accelerator bekerja lebih lama (sehingga dibutuhkan monitor unit yang lebih besar) dibandingkan jika diberikan dosis yang sama dari *unmodulated field*. Peningkatan MU ini akan mengakibatkan meningkatnya *machine leakage* sehingga dosis pada jaringan yang jauh diluar lapangan radiasi akan meningkat, yang juga berkontribusi terhadap risiko *secondary malignancy*^{25, 26}

Peran Terapi Proton Dalam Mengurangi Kejadian *Secondary malignancy* Pasca Radiasi

Secondary malignancy menjadi masalah seiring berkembangnya teknik radiasi, khususnya pada pasien anak yang menjalani radiasi. Berkembangnya ketertarikan pada terapi proton terkait dengan kemampuannya untuk memperbaiki rasio terapeutik pada banyak kasus keganasan yang diterapi dengan radiasi. rasio terapeutik merupakan keseimbangan optimum antara manfaat dan efek samping suatu modalitas terapi terhadap pasien.²⁵

Pada intervensi medis terdapat keseimbangan optimum antara manfaat dan efek samping terapi terhadap pasien, yang dikenal dengan rasio terapeutik. Dibidang Onkologi Radiasi, terdapat keseimbangan antara efek radiasi terhadap tumor dan efek radiasi terhadap jaringan normal yang tidak menjadi target radiasi. Sebagai contoh, pasien dengan tumor sinonasal stadium lanjut yang lokasi tumornya berdekatan dengan nervus optik dan chiasma, dokter bisa saja merekomendasikan terapi untuk meminimalisir risiko kerusakan / cedera pada nervus optik dengan konsekuensi kemungkinan tumor kontrol yang lebih rendah, atau merekomendasikan terapi dimana risiko kerusakan pada nervus optik lebih besar demi mencapai kemungkinan tumor kontrol yang lebih baik. Dalam mengevaluasi suatu modalitas radiasi yang baru, pertanyaan pertama adalah apakah ia berpotensi untuk memperbaiki rasio terapeutik atau tidak.²⁷

Terdapat sejumlah faktor yang mempengaruhi efek radiasi, meliputi total dosis, intensitas dosis / jumlah fraksi, *relative biologic effectiveness* (RBE), dan faktor-faktor lain seperti kemoterapi, usia pasien dan penyakit penyerta. Prinsip dalam bidang Onkologi Radiasi adalah semakin tinggi intensitas dosis, semakin besar probabilitas tumor kontrol. Banyak *clinical setting* yang mencoba

memperbaiki rasio terapeutik dengan meningkatkan *disease control* atau dengan cara mengurangi toksisitas. Dengan berkurangnya dosis radiasi pada jaringan normal, akan mengurangi toksisitas radiasi pada jaringan tersebut.²⁷

Masalah Sinar X dan Harapan terhadap Terapi Proton

Selama perjalanannya untuk mencapai target radiasi, sebagian sinar X akan diserap oleh jaringan yang dilaluinya secara acak akan berinteraksi dengan partikel subatomik, mengalami reaksi biokimia yang menyebabkan cedera atau kematian sel. Dengan menjumlahkan absorpsi sinar X ini, dosis yang terakumulasi selama proses penyinaran akan menurun ketika sampai pada organ target. Hal ini menjadikan dosis yang diterima jaringan normal yang dilalui sinar X menjadi lebih tinggi dibandingkan dosis yang diterima organ target. Disamping itu, *exit dose* pada sinar X akan mengenai lebih banyak jaringan normal yang dilaluinya dengan besar dosis hanya sedikit lebih rendah daripada dosis yang diterima organ target. Hal ini menyebabkan radiasi berbasis sinar X sebagian besar justru terdeposit pada tubuh pasien di luar target radiasi.²⁷

Berbagai strategi telah dikembangkan untuk mengatasi masalah mendasar ini seperti *four-field box*, *Stereotactic Radio Surgery* (SRS), *Stereotactic Radiation Therapy* (SRT), *Three Dimensional Conformal Radiation Therapy* (3DCRT), dan *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT), namun dengan berbagai teknik ini bahkan semakin banyak jaringan normal di luar target ikut terpapar radiasi.²⁷

Pola *dose deposition* proton sangat berbeda dari sinar X. Proton adalah atom hidrogen yang kehilangan elektronnya, memiliki massa sekitar 1.800 kali dimana suatu elektron membawa satu beban positif. Saat proton melintasi suatu benda, ia kehilangan energi dikarenakan interaksi dengan elektron atom. Dikarenakan massa proton lebih besar dibandingkan elektron, proton hanya kehilangan sebagian kecil energinya dalam setiap interaksi berbeda dengan sinar X.²⁷

Aplikasi Potensial Terapi Proton

Banyak penelitian yang melaporkan perbedaan yang signifikan dalam distribusi dosis pada *proton treatment plans* dibandingkan dengan *treatment plans* berbasis sinar X dalam berbagai kasus keganasan dan lesi jinak pada berbagai bagian tubuh. Pada semua kasus ter-

dapat manfaat proton dalam mengurangi volume jaringan normal yang terpapar radiasi dosis rendah hingga *moderate*. Pada beberapa kasus juga terdapat pengurangan volume jaringan normal yang menerima dosis radiasi *moderate* hingga tinggi. Perbedaan mendasar antara proton dan foton adalah perbedaan *entrance dose* dan *exit dose* terhadap jaringan normal sekitar target radiasi.²⁷

Penurunan risiko ini adalah hasil dari berkurangnya dosis pada jaringan normal sekitar karena konformitas terapi proton yang tinggi dan menurunnya *exit doses*, yang mengakibatkan berkurangnya volume jaringan normal yang terpapar radiasi.²⁸

Pembahasan

Pertumbuhan suatu kanker tidak menutup kemungkinan pertumbuhan kanker yang lain. Paparan karsinogen tertentu maupun predisposisi genetik juga berperan penting dalam kejadian kanker. Kebanyakan karsinogen terkait lebih dari satu jenis kanker. Seperti rokok yang berhubungan dengan kanker paru, buli dan kanker kepala leher. Predisposisi genetik tertentu juga dihubungkan dengan lebih dari satu jenis kanker seperti mutasi gen Rb yang merupakan predisposisi dari retinoblastoma dan osteosarcoma serta gen BRCA 1 yang merupakan predisposisi kanker payudara dan kanker ovarium. Hal ini menyebabkan pasien yang diterapi untuk kanker tertentu lebih berisiko dari populasi rata-rata untuk terkena kanker lain dikemudian hari. Untuk itu perlu dikaji lebih mendalam apakah kejadian *secondary malignancy* pasca radioterapi murni disebabkan oleh tindakan radiasi atau juga dipengaruhi berbagai faktor lain seperti paparan karsinogen maupun predisposisi genetik tertentu.

Pada saat meneliti kejadian *secondary malignancy* pasca terapi tertentu harus dipertimbangkan juga efek dari terapi lain yang juga digunakan karena pada kasus keganasan biasanya menggunakan multi modalitas terapi. Secara umum risiko *secondary malignancy* pasca radioterapi < 1%. Risiko kematian karena rekurensi lokal yang tidak terkontrol dalam beberapa tahun pasca radioterapi jauh lebih besar dibanding risiko *secondary malignancy* 10 – 20 tahun kemudian.

Sebagai perbandingan, dari data *Annual Global Road Crash Statistics, Association for Safe International Road Travel (ASIRT)* hampir 1.3 juta orang meninggal dunia karena kecelakaan lalu lintas setiap tahunnya,

rata – rata 3,287 kematian per hari. Sementara itu terdapat 50,000 kematian karena kanker paru setiap tahunnya per 50 juta perokok yang mengkonsumsi 20 batang rokok per hari, atau satu kematian per 7.3 juta batang rokok yang dihisap atau 1.37×10^{-7} kematian per batang rokok. Dari data tersebut diketahui bahwa *secondary malignancy* pasca radiasi hanya sebagian kecil risiko dibandingkan risiko kematian akibat berbagai aktivitas dan gaya hidup kita setiap harinya.

Kesimpulan

Perkembangan teknologi kedokteran khususnya Radioterapi dalam pengobatan kanker telah berdampak terhadap angka harapan hidup pasien kanker yang menjadi lebih tinggi. Namun hal ini juga diiringi dengan meningkatnya risiko terjadinya *secondary malignancy* pasca radiasi.

Selain mempunyai efek sitotoksik terhadap sel kanker, radiasi pengion juga bersifat karsinogenik terhadap jaringan normal, menyebabkan transformasi maligna pada berbagai jaringan dengan cara mengubah program genetik sehingga menimbulkan pertumbuhan dan proliferasi sel yang abnormal. Berbagai strategi telah dikembangkan untuk memperbaiki rasio terapeutik pada banyak kasus keganasan yang diterapi dengan radiasi. Hal ini diharapkan dapat meningkatkan kemungkinan kontrol lokal pada tumor sekaligus mengurangi efek samping terhadap jaringan sehat disekitarnya yang tidak menjadi target radiasi. Namun sebagai dasar pertimbangan, risiko kemungkinan terjadinya *secondary malignancy* pasca radiasi jauh lebih rendah jika dibandingkan dengan risiko kematian karena rekurensi lokal yang tidak terkontrol dalam beberapa tahun setelah radioterapi. Sehingga baik klinisi maupun pasien harus dapat menempatkan risiko ini secara proporsional agar tidak menghambat jalannya terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Igor Shuryak, Philip Hahnfeldt, Lynn Hlatky, et al. A New View of Radiation-Induced Cancer : Integrating Short-and Long-term Processes. Part II : Second Cancer Risk Estimation. Springer Radiation and Environmental Biophysics. Aug 2009; 48(3): 275-286
2. Frequently asked questions about radiation therapy. Cancer Net Editorial Board. February 2013. Dinduh dari <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/radiation-therapy/frequently-asked-questions-about-radiation-therapy>
3. David S Chang, Foster D. Lasley, Marc S. Mendonca, Joseph R. Dynlacht. Chapter 31 : Carcinogenesis and Heritable Effects. In : David S Chang, Foster D. Lasley, Marc S. Mendonca, Joseph R. Dynlacht. Basic Radiotherapy Physics and Biology. London : Springer New York Heidelberg Dordrecht, 2014. p 303-10
4. Elaine M. Zeman. Chapter 1: Biologic Basis of Radiation Oncology. In : Leonard L. Gunderson, MD, MS, FAS-TRO, Joel E. Tepper, MD, FASTRO. Clinical Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia : Elsevier Saunders. 2012. p 3 – 42
5. Klaus Rudiger Trott. Chapter 25 : Second Cancers after Radiotherapy. In : Michael Joiner, Albert van der Kogel. Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. Great Britain : Hodder Arnold, 2009. p 339-51
6. National Comprehensive Cancer Network. Patient and Caregiver Resources. Understanding Your Risk of Developing Secondary Cancers. 2014. Diunduh dari http://www.nccn.org/patients/resources/life_after_cancer/understanding.aspx
7. Eric J. Hall, James D. Cox. Chapter 1: Physical and Biologic Basis of Radiation Therapy. In : James D. Cox, K. Kian Ang. Radiation Oncology. 9th ed. Philadelphia : Mosby Elsevier. 2010. p 3–42
8. Murat Beyzadeoglu, Gokhan Ozyigit, Cuneyt Ebruli. Chapter 2 : Radiobiology. In : Murat Beyzadeoglu, Gokhan Ozyigit, Cuneyt Ebruli. Basic Radiation oncology. 7th ed. Berlin : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. p 71-141
9. David S Chang, Foster D. Lasley, Marc S. Mendonca, Joseph R. Dynlacht. Chapter 26 : Normal Tissue Radiation Responses. In : David S Chang, Foster D. Lasley, Marc S. Mendonca, Joseph R. Dynlacht. Basic Radiotherapy Physics and Biology. London : Springer New York Heidelberg Dordrecht, 2014. p 265-75
10. International Atomic Energy Agency (IAEA). Radiation Biology : A Handbook for Teachers and Students. Training Courses Series 42. Vienna : International Atomic Energy Agency (IAEA), 2010. p 128-35
11. John B. Little. Radiation Carcinogenesis. Oxford Journals. September 1999 ; 21 (3): 397 – 404
12. Michael J. Atkinson and Soile Tapio. Chapter 1 : Tumorigenesis. In L. W. Brady, H. P. Heilmann, M. Molls. C. Nieder. The Impact of Tumor Biology on Cancer Treatment and Multidisciplinary Strategies. Philadelphia : Springer. 2009. p 14-5
13. Dr Loiselle. Secondary Malignancies after Radiation Therapy. Global Resource for Advancing Cancer Education. 2011
14. Michael J. Atkinson and Soile Tapio. Chapter 1 : Tumorigenesis. In L. W. Brady, H. P. Heilmann, M. Molls. C. Nieder. The Impact of Tumor Biology on Cancer Treatment and Multidisciplinary Strategies. Philadelphia : Springer. 2009. p 14-5
15. William F Morgan. PhD, D.Sc. Non-Targeted Effects of Ionizing Radiation. Radiation Oncology Resesarch Laboratory University of Maryland, Baltimore
16. Loredana Marcu. Cellular Bystander Effects and Radiation Hormesis. University of Adelaide, School of Chemistry and Physics, North Terrace, Australia
17. Louise Murray, Ann Henry, Peter Hoskin, Frank-Andre Siebert, Jack Venselaar and on behalf of the BRAPHYQS/PROBATE group of the GEC ESTRO. Second primary cancers after radiation for prostate cancer : A systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. J. Radiotherapy and Oncology. January 2014 ; 110 : 213 - 228
18. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 2003;21:3431-9
19. Deniz K, O'Mahony S, Ross G, et al. Breast cancer in women after treatment for Hodgkin's disease. Lancet Oncol. 2003;4:207-14
20. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. J Clin Oncol. 2003;21:4386-94
21. Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2003;21:3440-6
22. Rueffer U, Josting A, Franklin J, Non-Hodgkin's lymphoma after primary Hodgkin's disease in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group: incidence, treatment, and prognosis. J Clin Oncol. 2001;19:2026-32
23. Edward Obedian, Diana B. Fischer, Bruce G. Haffty. Second Malignancies After Treatment of Early-Stage Breast Cancer : Lumpectomy and Radiation Therapy Versus Mastectomy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2003; 56(1): 83-88
24. Trine Grantzau, Lene Mellekjær, Jens Overgaard. Second Primary cancers after Adjuvant Radiotherapy in Early Breast Cancer Patients : A National Population Based Study Under the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Elsevier The Green Journal of radiotherapy and Oncology. Feb 2013; 106 : 42-49
25. Eric J. Hall, David J. Brenner. Chapter 10 : Second Malignancies as a Consequence of Radiation Therapy . In : P. Rubin, L. S. Constine, L. B. Marks, P. Okunieff. Late Effects of Cancer Treatment on Normal Tissues. New York : Springer Berlin Heidelberg, 2008. p 77 – 81
26. Eric J. Hall, D.Sc, Cheng-Shie Wu, PH.D. Radiation-Induced Second Cancers : The Impact of 3D-CRT and IMRT. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2003; 56 (1): 83-88
27. Nancy Price Mendenhall, Zuofeng Li. Chapter 19 : Proton Therapy . In : Edward C. Halperin, Carlos A. Perez, Luther W. Brady. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p 379 – 91
28. Louise Murray, Ann Henry, Peter Hoskin, Frank-Andre Siebert, Jack Venselaar and on behalf of the BRAPHYQS/PROBATE group of the GEC ESTRO. Second primary cancers after radiation for prostate cancer : a review of data from planning studies. Int. J. Radiation Oncology. July 2013; 8 : 172