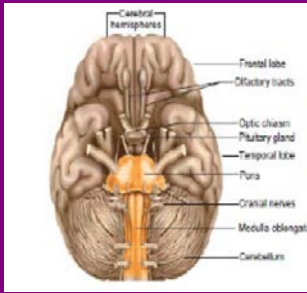


# Radioterapi & Onkologi Indonesia



## PENELITIAN ILMIAH

### Reradiasi pada Kanker Serviks Rekuren: Respon Terapi dan Efek Samping

*Muhammad Fauzi Siregar, Nana Supriana, Laila Nuranna Joedo Prihartono*



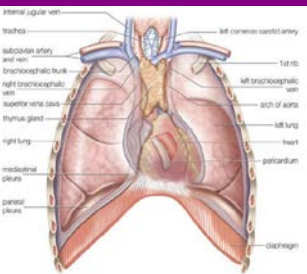
## TINJAUAN PUSTAKA

### Standar Pengobatan Glioblastoma Multiforme

*Isnaniah Hasan, Sri Mutya Sekarutami*

### Tatalaksana Tumor Wilms

*Sugandi Hartanto, Nana Supriana*



### Prinsip Tatalaksana Radioterapi pada Timoma

*Annisa Febi Indarti, Sri Mutya Sekarutami*

### Brakhiterapi Nasofaring

*Isnaniah Hasan, Irwan Ramli*

Journal of  
The Indonesian Radiation Oncology Society

Radioter Onkol Indones	Vol .5	Issue 2	Page 42-84	Jakarta, Juli 2014	ISSN 2086-9223
------------------------	--------	---------	------------	--------------------	----------------



# RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo Departemen Radioterapi

## High-Tech Radiotherapy

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

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



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



### Stereotactic Radiosurgery (SRS)

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

### Stereotactic Radiotherapy (SRT)



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



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



### Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT)

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

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



Departemen Radioterapi  
RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo

Alamat : Jl. Diponegoro No. 71, Jakarta  
Telepon : +62 21 3921155; Fax : +62 21 3926288  
Email : [info@radioterapi-cm.org](mailto:info@radioterapi-cm.org)  
Website : [www.radioterapi-cm.org](http://www.radioterapi-cm.org)



Certificate No. : ID10/1425

# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

## Tujuan dan Ruang Lingkup

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

Pemimpin Umum  
Soehartati A. Gondhowiardjo

Ketua Penyunting  
Sri Mutya Sekarutami

Angela Giselvania  
Lidya Meidania

Dewan Penyunting  
Gregorius Ben Prayogi  
Fenny Gozal  
Fatmasari

Kartika Brohet  
Hadi Nurhadi  
A.A. Ari Lestari

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

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

Nana Supriana  
Misju Herlina

Rhandyka Rafli

Desain Layout  
Ericko Ekaputra

## Panduan Penulisan Artikel:

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

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

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

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

Abstrak wajib disertakan dalam setiap artikel, ditulis dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, maksimal 200 kata. Kata kunci berjumlah minimal 3 kata. Abstrak pada artikel

# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

penelitian harus berisi tujuan penelitian/latar belakang, metode penelitian, hasil utama, dan kesimpulan. Rujukan ditulis dengan gaya Vancouver, diberi nomor urut sesuai dengan rujukan dalam teks artikel. Table dan gambar harus singkat dan jelas. Gambar boleh berwarna maupun hitam putih. Judul tabel ditulis di atas tabel, catatan ditulis di bawah tabel. Judul gambar ditulis di bawah gambar.

Artikel dikirim melalui email: [onkologi.radiasi@gmail.com](mailto: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* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2004

*Bab (chapter) dalam buku:*

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

*Buku terjemahan:*

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

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

# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

3. Internet (Web)  
National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment [internet].2009 [cited 2009 Jul 13]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdg/teratment/cervical/healthprofessional>
4. Tipe artikel jurnal yang perlu disebutkan (seperti abstrak, surat atau editorial):  
Fowler JS. Novel radiotherapy schedules aid recovery of normal tissue after treatment [editorial]. J Gastrointestin Liver Dis 2010;19(1):7-8
5. Organisasi  
Sastroasmoro S, editor. Panduan pelayanan medis Departemen Radioterapi RSCM. Jakarta:RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo;2007
6. Laporan Organisasi/Instansi/ Pemerintah  
Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplemen to ICRU 50). ICRU report. Bethesda, Maryland (US): International Comission of Radiation Units and Measurements;1999. Report No.:62
7. Disertasi atau tesis  
Soetopo S. Faktor angiogenesis VEGF-A dan MVD sebagai predictor perbandingan daya guna radioterapi metode fraksinasi akselerasi dan konvensional pada pengobatan karsinoma nasofaring [disertasi]. Bandung: Universitas Padjajaran;2008
8. Pertemuan Ilmiah  
*Makalah yang dipublikasikan:*  
Fowler JF. Dose rate effects in normal tissue. In: Mould RF, editor. Brachytherapy 2. Proceedings of Brachytherapy Working Conference 5<sup>th</sup> 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](mailto:pori2000@cbn.net.id)

No Rekening Bank Mandiri Cab Jakarta RSCM No. 122-0005699254 an. PORI

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

# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

## DAFTAR ISI

### HASIL PENELITIAN

Reradiasi pada Kanker Serviks Rekuren: Respon Terapi dan Efek Samping 42-50  
*Muhammad Fauzi Siregar, Nana Supriana, Laila Nuranna Joedo Prihartono*

### TINJAUAN PUSTAKA

Standar Pengobatan Glioblastoma 51-60  
*Isnaniah Hasan, Sri Mutya Sekarutami*

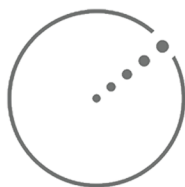
Tatalaksana Tumor Wilms 61-69  
*Sugandi Hartanto, Nana Supriana*

Prinsip Tatalaksana Radioterapi pada Timoma 70-76  
*Annisa Febi Indarti, Sri Mutya Sekarutami*

Brakhiterapi Nasofaring 77-84  
*Isnaniah Hasan, Irwan Ramli*



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



ELEKTA

**Contact Us :**

Tel : 021-79180345 | Fax : 021-79180344 | Email : [enquiries@indosopha.com](mailto:enquiries@indosopha.com)



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Penelitian Ilmiah

### RERADIASI PADA KANKER SERVIKS REKUREN: RESPON TERAPI DAN EFEK SAMPING

Muhammad Fauzi Siregar,<sup>1</sup> Nana Supriana,<sup>1</sup> Laila Nuranna,<sup>2</sup> dan Joedo Prihartono<sup>3</sup>

- 1) Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- 2) Divisi Gineko-Onkologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- 3) Departemen Ilmu Kedokteran komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

## Abstrak / Abstract

## Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Mei 2014
- Disetujui Juni 2014

Alamat Korespondensi

dr. M.Fauzi Siregar, Sp.Onk.Rad

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

E mail: fauzi\_aja@yahoo.com

**Latar Belakang:** Penatalaksanaan dengan reradiasi pada pasien kanker serviks rekuren masih dianggap kontroversial. Penelitian ini bertujuan untuk menilai respon terapi dan efek samping yang terjadi pada reradiasi, pengaruh interval waktu radiasi terhadap respon terapi dan efek samping, serta pengaruh ukuran tumor terhadap respon terapi.

**Metode dan Material:** Studi retrospektif kohort, pada pasien kanker serviks rekuren yang menjalani reradiasi pada Januari 2007 - Desember 2012 di Departemen Radioterapi RSCM.

**Hasil:** Sebanyak 22 pasien masuk dalam penelitian ini, sebagian besar mengalami respon komplet (40,9%) dan parsial(45,5%). Kebanyakan pasien (68,2%) tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping ringan (RTOG Grade 0-2). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada respon terapi dan efek samping antara pasien dengan interval waktu rekurensi < 12 bulan vs ≥ 12 bulan (p=0,544, dan p=1.000). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada respon terapi antara pasien dengan ukuran ≤4 cm vs >4 cm (p=1.000).

**Kesimpulan:** Reradiasi dapat dipertimbangkan sebagai modalitas terapi dalam penatalaksanaan kanker serviks rekuren, dengan respon terapi yang baik dan mayoritas pasien tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping ringan. Tidak ditemukan hubungan antara perbedaan interval waktu penyinaran terhadap respon terapi dan efek samping, serta perbedaan ukuran tumor terhadap respon tumor.

**Background:** Reirradiation as management for recurrent cervical cancer patient remains controversial. This study aims to assess the tumor response and side effects in reirradiation, the effect of time gap between first radiation treatment and recurrence on tumor response and side effects, and to assess the effect of tumor size on tumor response.

**Methods and Materials:** Cohort retrospective study on recurrent cervical cancer patients treated with reirradiation between January 2007 and December 2012 in Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta.

**Result:** There were 22 patients included in this study. Majority of patients had complete response (40,9%) and partial response (45,5%). Most (68,2%) patients had no or mild side effects (grade 0-2 RTOG). No significant difference was found on tumour response and side effect between patients with first radiation treatment and recurrence time gap of <12 months and ≥ 12 months (p=0.5444, and p=1.000). There is no significant difference between patients with tumor size ≤ 4cm vs > 4cm on tumour response (p=1.000).

**Conclusion:** Reirradiation can be considered as a modality in recurrent cervical cancer management because good tumour response can be achieved and majority of the patients had no or mild side effect. There was no correlation between difference time gap from first radiation treatment on side effects and tumour response, also between tumor size and tumour response.

**Keywords:** Reirradiation, recurrent cervical cancer, tumor response, side effect

Hak Cipta ©2014 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

## Pendahuluan

Modalitas terapi kanker serviks saat ini terdiri dari operasi, radiasi dan kemoradiasi. Namun, dengan terapi yang adekuat sekalipun masih didapatkan kegagalan

terapi. Insiden terjadinya kekambuhan lokal pada stadium dini adalah sekitar 10-20%, dan 40-60% pada stadium lokal lanjut.<sup>1</sup> Beberapa faktor yang membuat prognosis lebih jelek yaitu ukuran tumor yang besar,



metastasis pada kelenjar getah bening, invasi limfovaskuler, stadium yang tinggi, jenis patologi adenokarsinoma, status anemia dan kondisi umum yang jelek. Dan yang berkaitan dengan keadaan saat pengobatan adalah batas sayatan operasi yang tidak bebas, memanjangnya waktu penyinaran dan tidak tersedianya fasilitas brakhiterapi.<sup>2,3,4</sup> Pemilihan terapi pada kasus rekuren tergantung dari perluasan penyakit, terapi primer sebelumnya, keadaan umum pasien, dan komorbiditas yang menyertai. Operasi, kemoterapi dan reradiasi pada daerah pelvik merupakan pilihan terapi yang biasa digunakan disamping modalitas lain yang sedang diteliti lebih lanjut, seperti *cryosurgery* dan *ablasi radiofrequency*.<sup>5</sup> Prognosis keberhasilan terapi setelah rekurensi ditentukan oleh pola kekambuhan, karakteristik penyakit saat kambuh (perluasan, jenis histologi, penjaran ke kelenjar getah bening) dan terapi primer.<sup>6</sup>

Pada beberapa institusi, operasi menjadi pilihan utama dalam penatalaksanaan kasus rekurensi yang sebelumnya telah menjalani radiasi<sup>7</sup>, tetapi hanya sebagian pasien yang dapat dilakukan operasi, dikarenakan beberapa hal seperti adanya komorbid atau kontraindikasi operasi, lokasi pada dinding pelvis lateral atau kedekatan dengan pembuluh darah.<sup>8</sup> Sementara itu, reradiasi masih menimbulkan kekhawatiran terhadap kemungkinan efek samping yang terjadi karena pertimbangan dosis toleransi pada jaringan normal. Melewati dosis toleransi pada jaringan normal akan mengakibatkan efek samping berat bahkan kemungkinan kematian pada beberapa kasus.<sup>9</sup> Akan tetapi angka kesintasan 2 tahun dengan reradiasi dapat mencapai 53,6%<sup>10</sup>, pada studi lain angka kesintasan 5 tahun pada tumor yang terbatas pada serviks dan vagina adalah 20,8%.<sup>7</sup>

Beberapa faktor yang menentukan keamanan dan efektifitas reradiasi adalah jenis pengobatan sebelumnya, dosis toleransi akibat radiasi sebelumnya, dan interval terjadinya rekurensi.<sup>5</sup> Selain itu ukuran dan lokasi tumor pada saat rekuren juga merupakan faktor prognostik yang penting.<sup>7</sup> Karena itu, pemilihan terapi ulang untuk mengurangi keluhan-keluhan atau memperbaiki prognosis sangat penting dan merupakan suatu isu penatalaksanaan yang cukup menantang.<sup>11</sup>

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai respon terapi reradiasi dan efek samping akut maupun lanjut pada pasien kanker serviks rekuren yang menjalani reradiasi, menilai pengaruh interval waktu terjadinya

rekurensi dengan radiasi yang pertama terhadap respon terapi dan efek samping serta menilai pengaruh ukuran tumor terhadap respon terapi reradiasi.

## Metode dan Material

Penelitian ini merupakan studi retrospektif kohort tanpa pembandingan untuk mengetahui respon terapi, efek samping pada kasus kanker serviks rekuren yang menjalani reradiasi, dan menilai pengaruh interval waktu terjadinya rekurensi dengan radiasi pertama terhadap respon terapi dan efek samping, serta pengaruh ukuran tumor terhadap respon terapi.

Penelitian dilakukan di Departemen Radioterapi RSUPN. Cipto Mangunkusumo. Populasi target adalah seluruh pasien kanker serviks rekuren. Dengan populasi terjangkau adalah pasien kanker serviks rekurens yang mendapatkan reradiasi di Departemen Radioterapi RSUPN Cipto Mangunkusumo sejak Januari 2007 sampai dengan Desember 2012. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara total sampling terhadap subyek yang memenuhi kriteria penilaian, dan diperoleh sebanyak 22 subjek penelitian.

### 1. Kriteria inklusi dan eksklusi

#### a. Kriteria Inklusi

Kasus kanker serviks rekuren yang ditentukan melalui pemeriksaan klinis dan atau patologi anatomi yang menjalani reradiasi pada daerah yang sebelumnya termasuk dalam lapangan radiasi. Kasus rekuren yang ditemukan lebih dari 6 bulan pasca radiasi pertama

#### b. Kriteria Eksklusi

Radiasi di daerah yang berbeda dari radiasi sebelumnya. Data rekam medis tidak dapat ditelusuri

### 2. Variabel penelitian

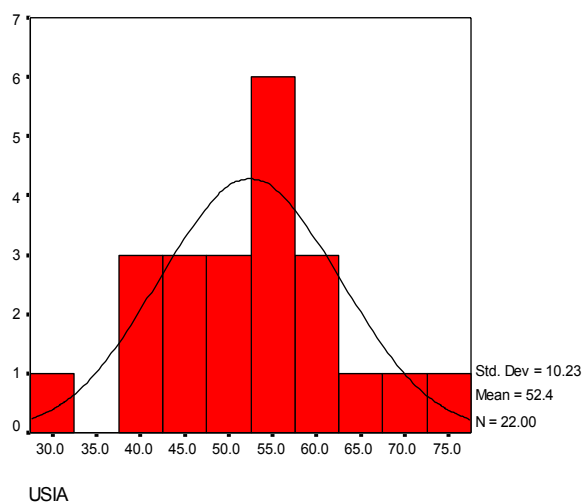
Variabel bebas (independen): ukuran tumor rekuren, interval waktu radiasi terakhir dengan munculnya rekurensi.

Variabel terikat (dependen): respon terapi reradiasi dan efek samping reradiasi.

### 3. Analisa data

Data yang diperoleh diedit, dikoding dan dientri menjadi data komputer menggunakan program SPSS *for windows* 13.0. Analisa deskriptif melihat karakteristik klinis berupa distribusi

frekuensi. Analisa bivariat digunakan untuk melihat hubungan antara interval waktu terjadinya rekurensi dengan repon terapi dan efek samping, serta hubungan antara ukuran tumor dengan respon terapi, kemudian perbedaannya ditentukan dengan menggunakan uji *log rank*. Batas kemaknaan yang digunakan adalah 0,05, sehingga nilai jika  $p < 0,05$  maka terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik.

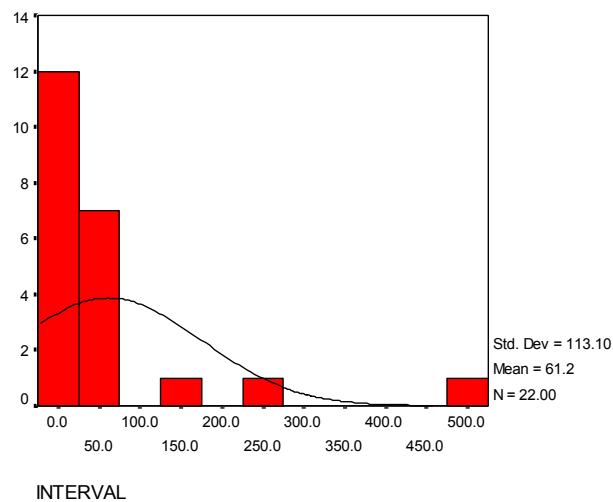


A

## Hasil dan Pembahasan

### 1. Karakteristik Pasien

Usia pasien kanker serviks rekuren yang menjalani reradiasi berkisar antara 31 – 74 tahun dengan rerata  $52,4 \pm 10,2$ . Berdasarkan ukuran tumor pada saat rekuren, 19 pasien (86,4%) berukuran  $\leq 4$  cm dan 3 pasien (13,6 %) berukuran  $> 4$  cm. Interval waktu antara



B

Gambar 1. Histogram umur subyek (a); dan Interval Waktu Terjadinya Rekurensi (b)

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik subyek	Jumlah	Persen
<b>Kelompok umur</b>		
< 50 thn	8	36.4
≥50 thn	14	63.6
<b>Stadium tumor awal</b>		
Stad I-b	1	4.5
Stad II-a	3	13.6
Stad II-b	11	50.0
Stad III-b	7	31.8
<b>Ukuran Tumor</b>		
Sebelum Radiasi Awal	8	36.4
≤4 cm	14	63.6
>4cm		
<b>Histopatologi awal</b>		
KSS	14	63.6
Adenokarsinoma	5	22.7
Adenoskuamosa	2	9.1
Lain-lain	1	4.5
<b>Riwayat radiasi awal</b>		
Radiasi	8	36.4
Kemoradiasi	14	63.6
<b>Jenis radiasi awal</b>		
Whole Pelvis (WP)	4	18.2
WP + Brakiterapi	18	81.8
<b>Teknik radiasi awal</b>		
2D AP PA	17	77.3
Box System	4	18.2
3D CRT	1	4.5

Karakteristik subyek	Jumlah	Persen
<b>Diagnosa rekurensi</b>		
Klinis	1	4.5
Imajing	4	18.2
Biopsi	2	9.1
Biopsi+Imajing	15	68.2
<b>Ukuran tumor (saat rekuren)</b>		
< 4 cm	19	86.4
> 4 cm	3	13.6
<b>Lokasi rekurensi</b>		
Serviks	15	68.2
Vagina	2	9.1
Lain-lain	5	22.7
<b>Interval waktu rekurensi</b>		
< 12 bln	3	13.6
≥ 12 bln	19	86.4
<b>Teknik reradiasi</b>		
2D AP PA	6	27.3
Box	3	13.6
3D CRT	10	45.5
Brakhiterapi	3	13.6
<b>Dosis reradiasi</b>		
≤ 40 Gy	8	36.4
50 Gy	8	36.4
> 50 Gy	6	27.3

radiasi terakhir dengan munculnya rekurensi berkisar dari 8 -504 bulan (median : 21 bulan). Karakteristik pasien secara keseluruhan diringkas pada Tabel 1 dan Gambar 1.

2. Respon terapi reradiasi pada kanker serviks rekuren  
Dari 22 pasien, didapatkan respon komplet pada 9 pasien (40,9 %), respon parsial 10 pasien (45,5 %), respon stabil 1 pasien (4,5 %), dan tumor progresif 2 pasien (9,1 %). Mengingat kasus ini adalah kasus rekuren, jumlah pasien yang mengalami respon komplet dan parsial cukup baik. Pada penelitian di Korea yang dilaporkan Kim et al. juga didapatkan kontrol lokal yang tinggi pada saat selesai radiasi yaitu sebanyak 14 dari 18 pasien(78%)<sup>10</sup>. Jika melihat data dari penelitian yang dilaporkan Kim et al. dan dari penelitian ini, tentunya terapi reradiasi dapat dipertimbangkan sebagai terapi pada pasien dengan kanker serviks rekuren karena dapat memberikan respon atau kontrol lokal yang cukup baik (Tabel 2).

Tabel.2 Respon Terapi Reradiasi

Respons	Jumlah	Persen
Komplet	9	40.9
Parsial	10	45.5
Stabil	1	4.5
Progresif	2	9.1
Jumlah	22	100.0

3. Hubungan respon terapi dengan variabel reradiasi  
Pada penelitian ini tidak dijumpai hubungan antara respon terapi reradiasi dengan beberapa variabel seperti interval rekurensi, lokasi rekurensi, ukuran tumor saat rekuren dan dosis reradiasi (tabel 3).

4. Pengaruh Ukuran Tumor terhadap Respon Terapi  
Wang et al. menemukan perbedaan yang signifikan pada kontrol lokal dan survival pada tumor dengan diameter < 4 cm (32/37, 86.5%) vs > 4 cm (4/15, 26.6%).<sup>12</sup> Tetapi pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara ukuran tumor ( $\leq 4$  cm vs  $>4$  cm) dengan respon terapi. Hal ini mungkin karena jumlah sampel yang kecil (19 pasien dengan ukuran tumor  $\leq 4$  cm dan 3 pasien dengan ukuran tumor  $>4$  cm). Pada penelitian ini, respon komplet ditemukan pada 8/19 (42.1%) pada ukuran tumor  $\leq 4$  cm dan hanya 1 dari 3 pasien (33,3%) pada ukuran tumor  $>4$  cm.

Walaupun secara statistik tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara ukuran tumor dengan respon terapi reradiasi, tetapi terdapat kecenderungan klinis respon terapi pada tumor dengan ukuran  $\leq 4$  cm lebih baik. Pada pasien dengan ukuran tumor  $\leq 4$ cm yaitu 8 dari 19 pasien (42,1%) mengalami respon komplet sedangkan pada pasien dengan ukuran tumor  $>4$  cm hanya 1 dari 3 pasien (33,3 %). Dibutuhkan jumlah sampel yang lebih besar pada masing-masing grup untuk melihat apakah semakin kecil ukuran tumor semakin baik pula respon reradiasi.

Tabel 3. Hubungan Respon Terapi Reradiasi dengan Beberapa Variabel

	Respon Komplet n (%)	Respon Inkomplet n (%)	p
Interval rekurensi			
< 12 bln	2(66,7%)	1(33,3%)	0.544
$\geq 12$ bln	7(36,8%)	12(63,2%)	
Lokasi rekurensi			
Serviks	6(40%)	9(60%)	1.000
Vagina/Lain	3(42,9%)	4(57,1%)	
Skor KPS			
90 – 100	9(45%)	11(55%)	0.494
70 – 80	0(0%)	2(100%)	
Histopatologi rekurensi			
KSS	6(42,9%)	8(57,1%)	0.749
Adenokarsinoma	1(16,7%)	3(83,3%)	
Lainnya	2(50%)	2(50%)	
Ukuran rekurensi			
$\leq 4$ cm	8(42,1%)	11(57,9%)	1.000
$> 4$ cm	1(33,3%)	2(66,7%)	
Cakupan lapangan			
WP/ WP + BT	4(57,1%)	3(42,9%)	0.376
Small Pelvis/BT	5(33,3%)	10(66,7%)	
Teknik radiasi			
2D AP PA	1(16,7%)	5(53,3%)	0.333
3D CRT/BT	8(50,0%)	8(50,0%)	
Dosis radiasi			
$\leq 40$ Gy	4(50%)	4(50%)	0.662
$\geq 50$ Gy	5(35,7%)	9(64,3%)	

#### 4. Efek samping reradiasi

Efek samping akut dikelompokkan menjadi dua, yaitu: tidak ada efek samping akut atau ringan (RTOG grade 0 -2) dan efek samping akut berat (RTOG grade 3-4), dan efek samping lanjut juga dikelompokkan menjadi dua, yaitu tidak ada efek samping lanjut atau ringan (RTOG grade 0-2) dan efek samping lanjut yang berat (grade 3-4).

Sebaran efek samping pada subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 4. Secara keseluruhan, dijumpai 15

pasien (68,2%) yang tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping ringan, dan 7 pasien (31,8%) yang mengalami efek samping berat. Sehingga dapat dikatakan, mayoritas pasien tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping akut dan lanjut yang ringan. Pada penelitian lain, seperti yang dilaporkan oleh Kim et al., dijumpai efek samping berat gastrointestinal dan genitourinaria pada 6 dari 18 pasien, seperti perdarahan dari rektum pada 2 pasien, *bowel obstruction* 2 pasien dan sistitis radiasi 2 orang.<sup>10</sup> Data ini menunjukkan bahwa efek samping yang berat pada beberapa pasien memang dapat terjadi, tetapi jika dilihat persentasenya masih lebih banyak yang mengalami efek samping yang ringan, seperti juga terlihat pada penelitian ini.

Tabel 4. Sebaran Efek Samping Akut dan Lanjut Reradiasi

	Jumlah	Persen
Efek samping akut		
gastro intestinal	7	31.8
Grade 0	3	13.6
Grade 1	8	36.4
Grade 2	1	4.5
Grade 3	3	13.6
Grade 4		
Efek samping lanjut		
gastro intestinal	4	18.2
Grade 0	9	40.9
Grade 1	3	13.6
Grade 2	2	9.1
Grade 3	4	18.2
Efek samping akut		
genitourinarius	8	36.4
Grade 0	7	31.8
Grade 1	5	22.7
Grade 2	2	9.1
Grade 3		
Efek samping lanjut		
vesika urinaria	11	50.0
Grade 0	10	45.5
Grade 1	1	4.5
Grade 2		

Hubungan efek samping reradiasi dengan variabel reradiasi

#### a. Efek samping akut Gastrointestinal

Hubungan antara beberapa variabel dengan munculnya efek samping akut gastrointestinal tidak ditemukan secara bermakna, kecuali pada skor KPS

( $p=0.026$ ) dan teknik radiasi ( $p=0,046$ ), seperti dapat dilihat pada Tabel 5. Hal ini menunjukkan status performans yang baik merupakan salah satu faktor yang menentukan apakah seorang pasien merupakan kandidat yang baik untuk reradiasi.<sup>13</sup> Dengan status performans yang baik akan memungkinkan pasien lebih dapat mentoleransi efek samping.

#### b. Efek samping lanjut gastrointestinal

Pada efek samping lanjut gastrointestinal hanya ditemukan hubungan yang bermakna pada variabel teknik radiasi ( $p=0,025$ ). Sedang pada variabel-variabel lain tidak ditemukan hubungan yang bermakna (Tabel 6). Dijumpainya hubungan antara teknik radiasi dengan efek samping akut gastrointestinal ( $p=0.046$ ) dan efek samping lanjut gastrointestinal ( $p=0,025$ ) menunjukkan bahwa teknik radiasi yang lebih konformal (Box System/3D CRT/Brakhiterapi) dapat meminimalisir efek samping akut dan lanjut terutama pada gastrointestinal jika dibandingkan dengan teknik 2D AP PA. Dearnaley et al. dalam penelitian *randomized control trial* telah membandingkan penggunaan 3DCRT dengan radioterapi 2D pada radiasi primer kanker prostat. Penelitian tersebut menunjukkan keunggulan 3DCRT, radioterapi konformal menurunkan insiden proktitis dan perdarahan dari rektal secara signifikan dibandingkan dengan radioterapi konvensional.<sup>14</sup>

#### c. Efek samping akut genitourinaria

Pada efek samping akut genitourinaria juga tidak dijumpai hubungan yang bermakna dengan beberapa variabel seperti interval rekurensi, lokasi rekurensi, ukuran tumor saat rekuren, teknik radiasi dan dosis reradiasi (Tabel 7). Hanya dijumpai hubungan antara skor KPS dengan efek samping akut genitourinaria ( $p=0.004$ ). Pada skor KPS 90-100, seluruh pasien dijumpai dalam kelompok yang tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping akut genitourinaria ringan (20 pasien) dan tidak dijumpai yang mengalami efek samping berat. Sedangkan pada skor KPS 70-80, seluruh pasien dijumpai dengan efek samping akut berat genitourinaria (2 pasien).

#### d. Efek samping lanjut vesika urinaria

Untuk efek samping lanjut pada vesika urinaria tidak ditemukan efek samping berat pada seluruh pasien. Semua pasien (24 pasien) dijumpai pada kelompok yang tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping ringan (Tabel 8).

Tabel 5. Hubungan efek samping akut gastrointestinal dengan variabel reradiasi

	Efek samping		Nilai p
	Ringan	Berat	
Interval rekurensi			
< 12 bln	3 (100%)	0 (0%)	1.000
≥ 12 bln	15 (78,9%)	4 (21,1%)	
Lokasi rekurensi			
Serviks	12 (80%)	3 (20%)	1.000
Vagina/Lain	6 (85,7%)	1(14,3%)	
Skor KPS			
90 – 100	18 (90%)	2 (10%)	0.026
70 – 80	0 (0%)	2 (100%)	
Ukuran rekurensi			
≤ 4 cm	15 (78,9%)	4 (21,1%)	1.000
> 4 cm	3 (100%)	0 (0%)	
Jenis radiasi			
WP / WP + Brakhiterapi	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0.565
Small Pelvis/Brakhi	13 (86,7%)	2 (13,3%)	
Teknik radiasi			
2D AP PA	3 (50%)	3 (50%)	0.046
Box System/3D CRT/BT	15 (93,8%)	1 (6,2%)	
Dosis radiasi			
≤ 40 Gy	6 (75%)	2 (25%)	0.602
≥50 Gy	12 (85,7%)	2 (14,3%)	

Tabel 6. Hubungan efek samping lanjut gastrointestinal dengan variabel reradiasi

	Efek samping		Nilai p
	Ringan	Berat	
Interval rekurensi			
< 12 bln	2(66,7%)	1(33,3%)	1.000
≥12 bln	14(73,7%)	5(26,3%)	
Lokasi rekurensi			
Serviks	12(80%)	3(20%)	0.334
Vagina/Lain	4(57,1%)	3(42,9%)	
Skor KPS			
90 – 100	15(75%)	5(25%)	0.481
70 – 80	1(50%)	1(50%)	
Ukuran rekurensi			
≤ 4 cm	13(68,4%)	6(31,6%)	0.532
> 4 cm	3(100%)	0(0%)	
Cakupan radiasi			
WP/ WP + Brakhiterapi	4(57,1%)	3(42,9%)	0.334
Small Pelvis/Brakhiterapi	12(80%)	3(20%)	
Teknik radiasi			
2D AP PA	2(33,3%)	4(66,7%)	0.025
Box System/3D CRT/BT	14(87,5%)	2(12,5%)	
Dosis radiasi			
≤ 40 Gy	6(75%)	2(25%)	1.000
≥50 Gy	10(71,4%)	4(28,6%)	

Tabel 7. Hubungan efek samping akut genitourinarius dengan variabel reradiasi

	Efek samping		Nilai p
	Ringan	Berat	
Interval rekurensi			
< 12 bln	3(100%)	0(0%)	1.000
≥12 bln	17(89,5%)	2(10,5%)	
Lokasi rekurensi			
Serviks	14(93,3%)	1(6,7%)	1.000
Vagina/Lain	6(85,7%)	1(14,3%)	
Skor KPS			
90 – 100	20(100%)	0(0%)	0.004
70 – 80	0(0%)	2(100%)	
Ukuran rekurensi			
≤ 4 cm	17(89,5%)	2(10,5%)	1.000
> 4 cm	3(100%)	0(0%)	
Cakupan radiasi			
WP / WP + Brakhiterapi	6(85,7%)	1(14,3%)	1.000
Small pelvis/Brakhiterapi	14(93,3%)	1(6,7%)	
Teknik radiasi			
2D AP PA	5(83,3%)	1(16,7%)	
Box System/3D CRT/BT	15(93,8%)	1(6,25%)	0.481
Dosis radiasi			
≤ 40 Gy	7(87,5%)	1(12,5%)	1.000
≥50 Gy	13(92,9%)	1(7,1%)	

Tabel 8. Hubungan efek samping lanjut vesika urinaria dengan variabel reradiasi

	Efek samping	
	Ringan	Berat
Interval rekurensi		
< 12 bln	3	0
≥12 bln	19	0
Lokasi rekurensi		
Serviks	15	0
Vagina/Lain-lain	7	0
Skor KPS		
90 – 100	20	0
70 – 80	2	0
Ukuran rekurensi		
≤ 4 cm	19	0
>4 cm	3	0
Cakupan radiasi		
WP/WP+Brakhiterapi	7	0
Small Pelvis/BT	15	0
Tehnik radiasi		
2D AP PA	6	0
Box/3D CRT/BT	16	0
Dosis radiasi		
≤ 40 Gy	8	0
≥50 Gy	14	0

6. Pengaruh interval waktu rekurensi terhadap respon terapi dan efek samping

Interval waktu antara radiasi terakhir dengan rekurensi merupakan suatu faktor prediktor untuk toleransi yang baik terhadap reradiasi.<sup>7</sup> Tetapi belum ada penelitian yang menunjukkan pada interval waktu berapa yang menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap respon terapi dan efek samping.

Pada penelitian ini hanya terdapat 3 pasien yang interval waktu terjadinya rekurensi < 12 bulan yaitu 8, 9 dan 11 bulan, dan tidak dijumpai adanya hubungan antara interval rekurensi dengan respon terapi dan efek samping. Penelitian oleh Kim et al. juga tidak menemukan hubungan yang signifikan antara interval waktu rekurensi dengan efek samping.<sup>10</sup> Disamping sampel yang kecil (hanya 3 pasien yang < 12 bulan), interval waktu rekurensi yang lebih pendek lagi mungkin akan menunjukkan perbedaan pada respon terapi dan efek samping. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk melihat hubungan antara interval waktu rekurensi ini dengan respon terapi dan efek samping.

## Kesimpulan

Pada penelitian ini, sebanyak 9 pasien (40,9%) mengalami respon komplet, 10 pasien (45,5%) respon parsial, 1 pasien (4,5%) respon stabil dan 2 pasien (9,1%) tumor progresif. Secara keseluruhan dijumpai 15 pasien (68,2%) yang tidak mengalami atau mengalami efek samping ringan (RTOG grade 0-2), dan 7 pasien (31,8%) yang mengalami efek samping berat (RTOG grade 3-4) pada gastrointestinal atau genitourinaria baik akut maupun lanjut. Dijumpai pasien dengan efek samping akut gastrointestinal berat pada 4 pasien (18,1%), efek samping lanjut gastrointestinal berat pada 6 pasien (27,3%), 2 pasien (9,1%) dengan efek samping akut genitourinaria berat, dan tidak dijumpai pasien dengan efek samping lanjut vesika urinaria berat.

Tidak ditemukan hubungan antara perbedaan interval waktu terjadinya rekurensi < 12 bulan dengan  $\geq$  12 bulan terhadap respon terapi dan efek samping. Tidak ditemukan hubungan antara perbedaan ukuran tumor  $\leq$  4 cm dengan > 4 cm terhadap respon terapi. Tetapi dijumpai kecenderungan klinis ukuran tumor  $\leq$  4 cm respon terapinya lebih baik (8 dari 19 pasien mengalami respon komplet).

Skor KPS pada saat reradiasi berhubungan signifikan dengan efek samping akut gastrointestinal dan genitourinaria. Pasien dengan skor KPS 70-80 mengalami efek samping akut gastrointestinal dan genitourinaria yang lebih berat dibandingkan pasien dengan skor KPS 90-100. Penggunaan teknik 2D AP PA menimbulkan efek samping akut dan lanjut gastrointestinal yang lebih berat jika dibandingkan dengan penggunaan teknik yang lebih konformal (*box system* atau 3DCRT).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Annual Report FIGO, 1998.
2. Mayr NA, Junior WS, Gaffney DK. Cervical Cancer. In: Lu JJ, Brady LW, editors. Decision Making in Radiation Oncology Volume 2. London New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011: 661-701.
3. Mutyala S, Wolfson AH. Cervical Cancer. In; Lu JJ, Brady LW, editors. Radiation Oncology An Evidence-Based Approach. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008: 357-368.
4. Hanna L, Adams M. Cervix. In: Hanna L, Crosby T, Macbeth F, editors. Practical Clinical Oncology. New York: Cambridge University Press. 2008: 278-288.
5. Josep KJ, Al-Mandhari Z, Pervez N, Parliament M, Wu J, Ghosh S, et al. Reirradiation after radical radiation therapy: a survey of patterns of practice among canadian radiation oncologists. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2008;72 (5):1523-1529.
6. Lai C. Management of recurrent cervical cancer. Chang Gung Med J 2004;27(10):711-717.
7. Panek G. Reirradiation of late local recurrence of carcinoma of the cervix after primary radioterapy. Nowotwory Journal of Oncology 2001;51(3):502-505.
8. Dewas S, Bibault JE, Mirabel X, Nickers P, Castelain B, La-cornierie T, et al. Robotic image guided reirradiation of lateral pelvic recurrences: preliminary results. Radiation Oncology 2011;(6):77.
9. Abusaris H, Storchi PRM, Brandwijk RP, Nuyttens JJ. Second re-irradiation: efficacy, dose and toxicity in patients who received three course of radiotherapy with overlapping fields. Radiother Oncol 2011;99(2): 235-239.
10. Kim J, Choi TJ, Kim BK. Reirradiation in recurrent cervical cancer following definite radiation therapy. J. Korean Soc Ther Radiol Oncol 2001;19(3): 230-236.

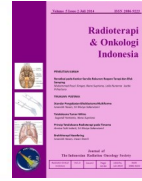
11. Martinez FJA, Mateu JMM, Macia RC. The usefulness of reirradiation in the treatment of pelvic recurrence of rectal and gynaecological tumours. *Oncologia* 2006; 29(10): 405-411.
12. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith T. Adenocarcinoma as an independent risk factor for recurrence with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 59:38-44.
13. Morgia M, Walsh L, Milosevic M, Levin W, Fyles A. Gynecological Malignancies. In: Nieder C, Langendijk JA, editors. *Re-Irradiation: New Frontiers*. London New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011: 171-181.
14. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer : a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9149):267-272





# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Tinjauan Pustaka

### STANDAR PENGOBATAN GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Isnaniah Hasan, Sri Mutya Sekarutami

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

#### Abstrak / Abstract

#### Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Mei 2014
- Disetujui Mei 2014

Alamat Korespondensi:

dr. Isnaniah Hasan

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

E mail: hasanisnaniah@gmail.com

Glioma adalah tumor otak yang berasal dari sel glial<sup>1,2</sup> dan merupakan tumor otak yang paling sering terjadi yaitu 51 % dibandingkan tumor otak primer yang lain<sup>3</sup> dan Astrocitoma adalah tipe tersering dari glioma dengan frekuensi >75%. Glioma terbagi dua menjadi *low grade glioma (LGG)* dan *high grade glioma (HGG)*. *High grade glioma* atau disebut pula *malignant glioma* mengalami pertumbuhan tumor yang cepat walaupun jarang metastasis ke luar SSP. *Glioblastoma multiforme (GBM)* diklasifikasikan sebagai *HGG WHO grade IV*, dengan kejadian sekitar 75 % dari *HGG*. Dan umumnya terjadi pada usia dewasa dan angka harapan hidup *glioblastoma* hanya 12-15 bulan.<sup>6</sup>

**Kata kunci :** Glioblastoma, 3DCRT, IMRT, kemoterapi.

*Glioma is a brain tumor originated from glial cells<sup>1,2</sup> and one of the most common brain tumors (51% higher compared to other primary brain tumors). Astrocytoma is the most common thype of glioma with > 75% frequency. Glioma is divided into low grade glioma (LGG) and high grade glioma (HGG). High grade glioma or malignant glioma have a fast tumor growth despite it's rarity to metastase outside of the central nerve system. Glioblastoma multiforme (GBM) is classified as HGG WHO grade IV, with prevalence around 75% of HGG. Generally afflicted in adults, with approximate survival rates of 12-15 months.<sup>6</sup>.*

**Keywords:** Glioblastoma, 3DCRT, IMRT, Chemotherapy

Hak Cipta ©2014 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

#### Pendahuluan

Glioma adalah tumor otak yang berasal dari sel glial<sup>1,2</sup> dan merupakan tumor otak yang paling sering terjadi, dengan angka kejadian sekitar 51 % dibandingkan tumor otak primer yang lain.<sup>3</sup> Astrocitoma adalah tipe tersering dari glioma dengan frekuensi >75%. Berdasarkan data *Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS)*, *Glioblastoma multiforme/GBM* merupakan subtype astrocitoma yang paling sering ditemukan, yakni lebih dari 50 % dari keseluruhan kejadian glioma.<sup>1,4</sup> Rata rata insiden kejadian tumor sistem saraf pusat (SSP) sendiri adalah 6,7 per 100.000 orang pertahun menurut data *Surveillance Epidemiology and End Results Registry (SEER)*.<sup>3</sup>

Glioma terbagi dua menjadi *low grade glioma (LGG)* dan *high grade glioma (HGG)*. *High grade glioma* atau

disebut pula *malignant glioma* mengalami pertumbuhan tumor yang cepat walaupun jarang metastasis ke luar SSP. *Glioblastoma multiforme (GBM)* diklasifikasikan sebagai *HGG WHO grade IV*, dengan kejadian sekitar 75 % dari *HGG*. Tumor ini umumnya terjadi pada usia dewasa<sup>5</sup> dengan angka harapan hidup *glioblastoma* hanya 12-15 bulan.<sup>6</sup>

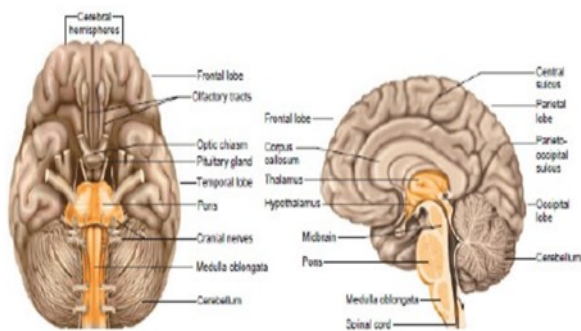
#### Epidemiologi

*Glioblastoma* adalah tumor otak primer yang paling sering pada usia dewasa tua dan jarang pada anak-anak. Insiden *GBM* meningkat seiring dengan peningkatan usia, Sepertiga dari total *GBM* terjadi pada usia lebih dari 65 tahun, dengan puncak insiden terjadi antara usia 65 sampai dengan 84 tahun. Insiden *GBM* 1,6 kali lebih sering pada laki-laki dan dua kali lebih sering pada kulit putih dibanding kulit hitam. *Glioblastoma multiforme* adalah tipe tumor yang sangat agresif menginfil-

trasi jaringan otak, dan memiliki prognosis yang buruk dengan kesintasan hidup yang relatif rendah, kurang dari 5% pasien hidup 5 tahun setelah diagnosis.<sup>2,4,6</sup>

## Anatomi

Otak memiliki berat seperlimapuluh dari tubuh dan terletak dalam rongga tengkorak. Otak terdiri dari serebrum, *midbrain*, pons, medulla oblongata dan serebellum.<sup>9</sup> (gambar 1)



Gambar 1. Bagian-bagian otak.<sup>9</sup>

*Glioblastoma Multiforme* dapat terjadi pada berbagai lokasi di otak namun pada umumnya terjadi di hemisfer serebrum dan jarang terjadi di luar otak.<sup>2,10</sup> Serebrum adalah bagian terbesar dari otak yang menempati fossa kranium media dan anterior. Pada otak terdapat barier alami berupa dua *dural fold*, yakni *falx cerebri* yang memisahkan hemisfer kanan dan kiri serebrum, dan *falx cerebelli* atau *tentorium* yang memisahkan serebrum dari serebellum dan batang otak.<sup>9</sup>

Lobus frontal dan parietal dipisahkan oleh sulkus sentral. Lobus frontal dan temporal dipisahkan oleh fisura Sylvii. Lobus parietal dan oksipital dipisahkan oleh sulkus kalkarina. Medulla oblongata menghubungkan antara pons, sumsum tulang belakang dan serebellum. dan menjadi asal dari mayoritas saraf kranial.<sup>5</sup>

Cairan serebrospinal/*Cerebrospinal fluid* (CSF) diproduksi oleh pleksus koroid. Foramen Munro mengalirkan CSF antara ventrikel ketiga dan lateral. *Aqueductus Sylvii* pada midbrain mengalirkan CSF dari ventrikel ketiga ke ventrikel keempat. Saluran ini adalah bagian sempit dari sistem saraf intrakranial sehingga menjadi lokasi yang paling sering obstruksi aliran CSF akibat tumor atau kompresi, yang mengakibatkan terjadinya hidrosefalus. Cairan serebrospinal pada ventrikel keempat mengalir keluar dari sistem ventrikel

melalui foramen Magendie dan foramen Luscha ke ruang subaraknoid.<sup>5</sup>

## Histopatologi

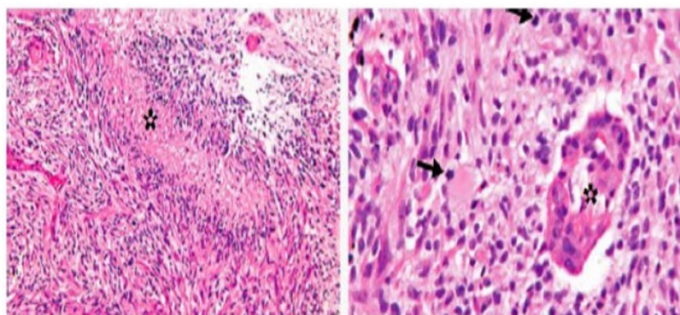
Sel sel neuron pada sistem saraf pusat/SSP terdiri dari empat jenis sel glia yang menyusun volume jaringan otak dari seperempat hingga seperdua bagian. Ke-empat sel tersebut yaitu astrosit, oligodendrosit, mikroglial, dan sel ependymal.<sup>9</sup> Astrosit adalah sel berbentuk seperti bintang dan menjadi pendukung utama pada jaringan SSP. Lapisan astrosit bersama dinding pembuluh darah membentuk *blood brain barrier*. Oligodendrosit adalah sel dengan ukura lebih kecil dari astrosit dan ditemukan berdekatan atau sepanjang serat saraf myelin sehingga sel ini berfungsi membentuk dan mempertahankan myelin. Mikroglia adalah sel yang berasal dari monosit dan bermigrasi dari darah ke sistem saraf sebelum kelahiran. Mikroglia ditemukan terutama di pembuluh darah dan berfungsi sebagai fagosit di daerah peradangan dan kerusakan sel. Sel ependymal adalah sel yang membentuk lapisan epitel ventrikel dan kanalis sentralis sumsum tulang belakang.<sup>9</sup>

Ada empat tipe *glioma*, berdasarkan asalnya dari sel glial, yaitu astrositoma, oligodendrositoma, oligo-astrocitoma, dan ependimoma. Saat ini digunakan klasifikasi glioma menurut WHO (tabel 1). Klasifikasi tersebut membantu klinisi dalam mengambil keputusan pengobatan. Sistem *grading* dibedakan berdasarkan sellularitas, aktifitas mitosis, inti abnormal, proliferasi mikrovaskular, nekrosis dan peningkatan anaplasia pada *high grade*.

Tabel 1. Klasifikasi Glioma berdasarkan WHO<sup>5</sup>

<b>Localized Astrocytoma</b>
WHO Grade I <i>Pylocytic Astrocytoma</i> <i>Pleomorphic Xa</i> <i>Nthoastrocytoma</i> <i>Subependimal Giant Cell Astrocytoma</i>
<b>Diffuse Astrocytoma/Oligodendrogliomas</b>
WHO grade II ( <i>Astrocytoma</i> ) <i>Fibrillary</i> <i>Protoplasmic</i> <i>Gemistocytic</i>
WHO Grade II ( <i>Oligodendroglioma</i> )
WHO Grade III ( <i>Anaplastic Astrocytoma</i> )
WHO Grade III ( <i>Anaplastic Oligodendroglioma</i> )
WHO grade IV ( <i>Glioblastoma Multiforme</i> )

Pada *GBM* ditemukan gambaran inti abnormal, aktivitas mitosis, proliferasi vaskular dan nekrosis. Adanya tiga gambaran histopatologi tersebut sudah cukup menegaskan diagnosa *GBM*, sementara pada anaplastik glioma tidak ditemukan gambaran nekrosis dan neovaskularisasi.<sup>5</sup> *Glioblastoma* ditandai oleh jaringan nekrotik yang dikelilingi oleh sel anaplastik dan hiperplasia mikrovasikular. Sel-sel anaplastik disekitar fokus nekrosis adalah gambaran unik yang dikenal sebagai “sel pseudopalisading” (gambar 2). Pseudopalisading, hiperplasia vaskuler, sentral nekrosis saling terkait satu sama lain. Banyaknya nekrosis yang ditemukan menandakan sel sangat hipoksia dan terjadi ekspresi berlebihan dari *hipoksia inducible factor (HIF-1)* dan *VEGF*.<sup>6,14</sup>



Gambar 2. Gambaran Histologi *GBM*.<sup>8</sup>

## Diagnosis

### 1. Gejala Klinis

Gejala klinis akibat glioblastoma bervariasi, tergantung lokasi tumor pada brain. Tumor yang terletak daerah korteks dengan fungsi tertentu maka gejala dan tanda sesuai dengan fungsi daerah otak yang terkena yaitu gangguan motorik, sensorik, bahasa, kelainan lapangan pandang atau kejang fokal. Tumor yang berasal dari batang otak dapat menyebabkan neuropati kranial serta gangguan motorik dan sensorik. Defisit neurologis berupa sakit kepala, kebingungan, kehilangan memori dan perubahan kepribadian. Ukuran tumor yang semakin besar dan edema sekitar tumor yang meningkat akan mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial dan mengakibatkan sakit kepala dan muntah. Sakit kepala yang disebabkan peningkatan intrakranial biasanya akan bertambah buruk ketika pasien posisi berbaring.<sup>6</sup>

### 2. Pemeriksaan Pencitraan

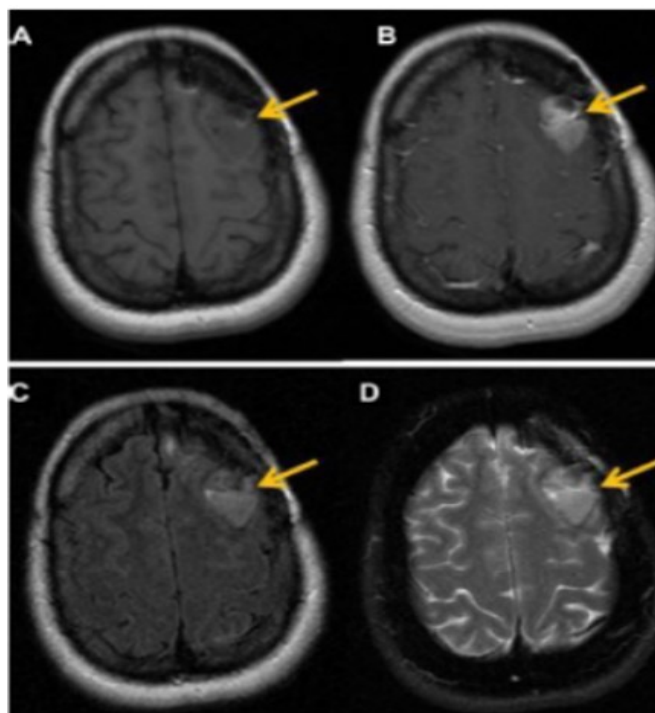
#### a). CT Scan

CT adalah salah satu modalitas pencitraan untuk mengevaluasi glioma. Walaupun sensitivitas CT jauh lebih rendah bila dibandingkan MRI.<sup>6</sup> umumnya CT dil-

akukan pada pasien yang kontraindikasi dengan MRI contoh pada pasien yang terpasang implant alat pacu jantung.<sup>5</sup>

#### b). MRI

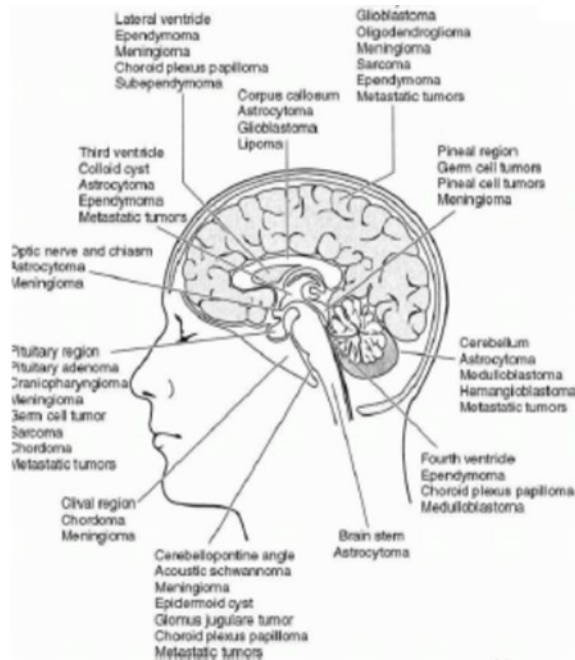
MRI adalah pemeriksaan baku emas untuk tumor otak. MRI menggunakan sekuens T1, T2 *weighted*, FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) dan T1 kontras. Gambaran MRI *Glioblastoma* ditandai oleh edema vasogenik dan *ring enhancement* mengelilingi daerah nekrosis sentral. *Ring enhancement* terlihat pada T1 kontras dan hiperintens baik pada T2 maupun FLAIR.<sup>6</sup> MRI dilakukan untuk tujuan diagnostik tanpa menggunakan perangkat immobilisasi. Hasil operasi dinilai dengan MRI dapat dilakukan 72 jam setelah operasi. *Gross total resection (GTR)* dididefinisikan bahwa tidak ditemukan lagi *enhancement* atau terlihat *enhancement* gambaran dural normal. Reseksi subtotal adalah terlihat *enhancement* yang lebih tebal dari gambaran *enhancement* dural atau residu nodul tumor masih terdeteksi.



Gambar 3. MRI *GBM*. (A) lesi hipointens lobus frontal kiri pada T1. (B) penyangatan lesi pada T1 kontras. (C) T2 FLAIR menunjukkan peningkatan sinyal/hiperintens. (D) Hiperintens pada T2.

## Diagnosis Banding

Tumor pada cerebrum dapat dibedakan berdasarkan lokasi (gambar 4) dan berdasarkan usia.(tabel 2)



Gambar 4. Distribusi tumor SSP menurut lokasi.

Tabel 2. Distribusi tumor SSP menurut usia

Distribusi tumor otak berdasarkan usia (tahun)							
Histologi	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-74
Low Grade	10%	7%	5%	5%	3%	2%	2%
Anaplastik	47%	43%	51%	55%	48%	39%	40%
GBM	1%	7%	14%	18%	33%	44%	51%
Mixed Glioma	3%	4%	5%	6%	6%	4%	2%
Oligodendroglioma	1%	4%	5%	6%	6%	4%	2%
Ependymoma	9%	3%	4%	2%	1%	1%	1%
Medulloblastoma	21%	10%	6%	2%	1%	0%	0%
Embryonal/Teratoid	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
Meningioma	0%	0%	1%	2%	1%	2%	2%

## Prognosis

Faktor prognosis yang mempengaruhi kesintasan hidup glioma yaitu usia, *Karnofsky Performance Status/KPS*, luasnya reseksi tumor, nekrosis tumor, ukuran, lokasi dan defisit neurologis.<sup>18,19</sup> Usia adalah faktor prediksi

kesintasan hidup yang paling penting, prognosis baik pada usia dibawah 40 tahun,  $KPS \geq 70$  adalah faktor prognostik yang signifikan.<sup>5</sup> Namun angka harapan hidup pasien *glioblastoma* rendah. Dengan tatalaksana yang optimal yaitu operasi, radiasi dan kemoterapi hanya sekitar 12-15 bulan dan anaplastik glioma 2-5 tahun.<sup>6,20</sup> Pasien *LGG* memiliki kesintasan hidup yang lebih panjang dibanding *HGG*, rata rata kesintasan hidup *LGG* adalah 6-15 tahun.<sup>21</sup>

Kesintasan hidup pasien *glioblastoma* yang tanpa dilakukan terapi apapun hanya 2-3 bulan. Reseksi gross total tumor dan radioterapi meningkatkan kesintasan hidup rata rata 9-12 bulan. Pemberian kemoterapi menambah kesintasan hidup sekitar 5 bulan. Kesintasan hidup keseluruhan meningkat menjadi 14 – 19 bulan dengan operasi reseksi, radioterapi dan pemberian kemoterapi temozolamide.<sup>22</sup>

## Prinsip Umum Tatalaksana GBM

Saat ini pengobatan standar *GBM* terdapat dua paradigma yaitu:

- *GBM* yang diderita pasien berusia muda dengan keadaan klinis yang baik. Tatalaksananya adalah maksimal reseksi kemudian dilanjutkan dengan radioterapi dan *adjuvant temozolamide* yang diberikan bersamaan dan sesudah radioterapi. Volume target dan dosis standar radiasi yaitu 60 Gy dalam 30 fraksi pemberian.
- *GBM* yang diderita usia tua dengan keadaan klinis yang tidak terlalu baik. Tatalaksananya adalah dengan radiasi fraksinasi pendek tanpa kemoterapi.<sup>5,21,23</sup>

## Pembedahan

Operasi sangat berperan penting pada *Glioblastoma* sebagai bagian utama dari tatalaksana multimodalitas. Pengangkatan tumor karena operasi telah terbukti berdampak pada kelangsungan hidup dan kualitas hidup pasien, dengan demikian pengangkatan tumor harus semaksimal mungkin. Namun *GBM* adalah tumor yang sangat agresif menginfiltrasi jaringan otak disekitarnya, dengan edema dan inflamasi luas yang menyebabkan batas tumor menjadi tidak jelas, sehingga biasanya reseksi komplit tidak mungkin dilakukan dan hanya dapat dilakukan reseksi subtotal, *debulking* atau bahkan biopsi saja karena resiko defisit setelah

operasi.<sup>24,25</sup> Pencitraan sebelum operasi dan sesudah operasi harus dilakukan. Untuk dapat menilai tingkat reseksi bedah yang dilakukan dan ukuran tumor setelah dilakukan operasi.<sup>26</sup>

## Radioterapi

### 1. Volume Target

*Planning* menentukan target volume radioterapi *GBM* berdasarkan data CT, namun penggunaan MRI lebih unggul dibanding CT karena lebih optimal menggambarkan ekstensi tumor otak. Delineasi tumor otak dengan CT sebaiknya dimodifikasi dengan melakukan fusi MRI. Penelitian menunjukkan bahwa MRI secara signifikan mengurangi variasi delineasi tumor antar *observer*. Namun harus dipahami bahwa posisi pasien saat melakukan *planning* radioterapi dengan CT berbeda dengan saat dilakukan diagnostik MRI, sehingga akan berpotensi menghambat delineasi tumor yang akurat.<sup>27</sup>

Volume target yaitu GTV1 dilihat pada T1 *enhancement* dengan T2 atau FLAIR. GTV1 yaitu lesi yang menyangat kontras, kavitas pasca reseksi dan edema disekitarnya. CTV1 adalah GTV1 ditambah margin 2 cm. CTV1 diberikan dengan dosis 46 Gy dengan 2 Gy per fraksi kemudian dilanjutkan booster sampai 60 Gy (14 Gy dalam 7 fraksi) dengan GTV2 dilihat pada T1 *enhancement* dengan mengeluarkan edema disekitarnya, lalu CTV2 dengan menambahkan margin 2 cm disekitar GTV2. Sedangkan PTV adalah CTV ditambah margin 0,3 sampai dengan 0,5 cm.<sup>17,28</sup>

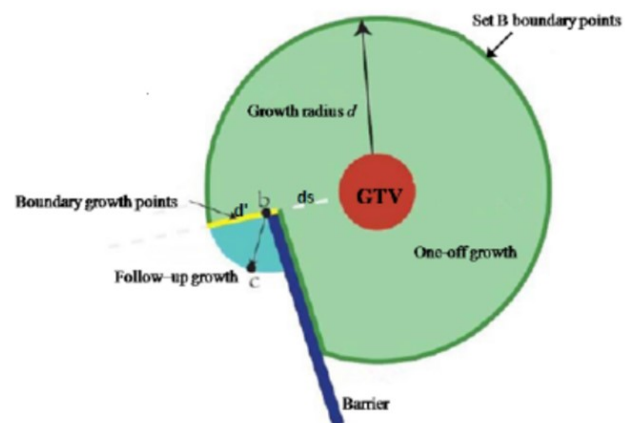
*European Organisation of Research and Treatment of Cancer Recommends (EORTC)* hanya menggunakan teknik 1 fase dengan 60 Gy, 2 Gy perfraksi. GTV adalah daerah yang *enhancement* (tanpa edema) pada T1 kontras berdasarkan CT/MRI pre operasi. CTV adalah GTV ditambah margin 2 cm (maksimal 3 cm) namun margin ini dapat dikurangi pada daerah anatomi yang tidak mungkin terjadi penyebaran tumor seperti struktur tulang. PTV dengan menambahkan margin 0,5 sampai dengan 0,7 cm.

*Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* menggunakan tehnik pengecilan lapangan. Dengan penentuan GTV sama dengan rekomendasi *EORTC* dengan edema tercakup dalam CTV1 yang terlihat pada imaging (T2/FLAIR) dengan margin 2 cm, dosis 46 Gy dalam 23 fraksi. Dilanjutkan CTV2 mengeluarkan edema hanya pada lesi yang menyangat kontras dan

terlihat pada T1 plus margin 1,5 cm.sampai dengan total dosis 60 Gy.<sup>29</sup>

Kebanyakan volume radiasi ditentukan berdasarkan volume pencitraan sebelum operasi, namun saat ini terjadi kecenderungan menggunakan volume radiasi berdasarkan pencitraan sesudah operasi dan memperhitungkan perubahan anatomi yang terjadi setelah operasi. Pada daerah otak dimana barrier alami dapat menghalangi penyebaran mikroskopik seperti tengkorak, falx serebri, tentorium serebellum dan ventrikel.<sup>17</sup> Namun sel tumor tetap dapat bermigrasi ke hemisfer kontralateral melalui struktur seperti corpus callosum. Meskipun demikian natural barrier tetap harus dapat diperhitungkan ketika membuat CTV untuk meminimalkan efek samping pada jaringan sehat.<sup>30</sup>

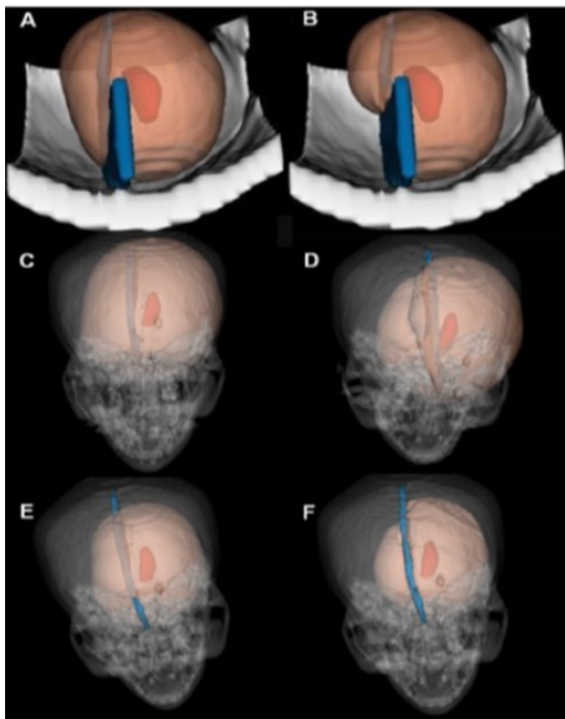
Pembuatan CTV yang dilakukan saat ini, seperti yang dijelaskan sebelumnya yaitu menambahkan margin 2 atau 3 cm dari GTV tanpa memperhitungkan barrier alami. Teknik ini disebut pula sebagai perhitungan jarak Euclidean sehingga CTV yang terbentuk akan membentuk volume seperti bola. Padahal kita mengetahui bahwa sel glioma menginfiltrasi jaringan sekitar secara irregular.



Gambar 5. Skema pembuatan CTV.<sup>30</sup>

Yan DanFang dkk (2014) memperkenalkan metode baru pembuatan CTV khusus pada glioma yaitu dengan cara perhitungan jarak geodesic. Pertama CTV dibuat seperti biasanya. Yaitu dengan menambahkan margin 2,5 cm dari GTV kemudian secara otomatis TPS akan membentuk CTV yang berbentuk bulat, kemudian CTV dimodifikasi secara manual dengan memperhitungkan natural barrier. Lihat skema gambar 5 di atas.

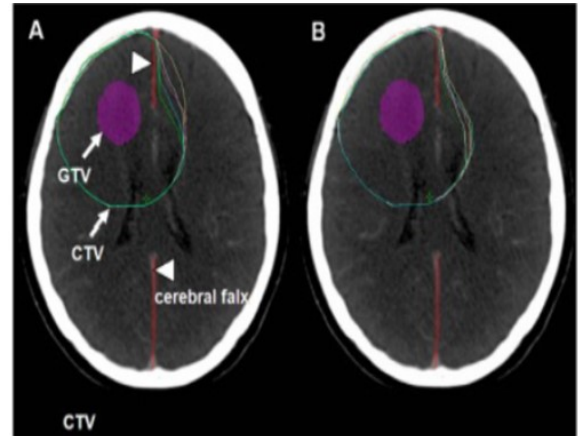
CTV yang dibuat dengan menambahkan margin dari GTV, ditandai sebagai (*growth radius d*) kita sebut saja *d*. daerah di luar *d* bukan target volume. Daerah yang jaraknya lebih pendek dari *d*, maka perlu dinilai, apakah daerah tersebut berpotongan dengan barrier atau tidak. Jika berpotongan dengan barrier maka daerah tersebut juga bukan target volume. Titik *b* berbatasan dengan barrier dan jaraknya ke batas target volume lebih kecil dari *d*. lihat garis kuning gambar diatas sebagai *boundary growth points*. Nilai dari *follow up growth* atau *d'* sama dengan *d* dikurangi *ds*. Sedangkan *ds* adalah jarak titik yang ditentukan dari GTV atau kita anggap *b* pada gambar diatas. Pola ruang pertumbuhan tumor terbatas pada ruang seperti kubus dengan *b* sebagai sentralnya. Yang jaraknya dari *b* yaitu '*d*' dan daerah tersebut masuk dalam target volume.<sup>30</sup>



Gambar 6. Perbandingan CTV menggunakan metode yang berbeda. Merah=GTV, oranye+CTV, biru=falx serebri.<sup>30</sup>

Pada gambar 6 dapat dilihat perbandingan CTV yang diperoleh dengan menggunakan metode yang berbeda-beda. Gambar A dan B membandingkan CTV yang diperoleh dengan menggunakan metode perhitungan Euclidean pada A dan geodesic pada B. gambar (C-E) menggunakan visualisasi 3D dari simulasi CT, dengan tanpa mempertimbangkan barrier pada C, gambar D memperhitungkan falx serebri dan E mengeluarkan tengkorak dari CTV. (F) menunjukkan CTV yang diperoleh dengan cara perhitungan jarak geodesic, dengan

mengeluarkan falx serebri dan tengkorak sebagai target volume.<sup>30</sup>



Gambar 7. (A) Variasi delineasi yang dilakukan oleh beberapa dokter, (B) variasi delineasi yang dilakukan oleh satu orang dokter yang sama pada waktu yang berbeda.<sup>30</sup>

Gambar 7 menunjukkan bahwa ketidaksepakatan dalam membuat CTV. Bahkan jika delineasi hanya dilakukan oleh seorang dokter pada waktu yang berbeda juga menunjukkan variasi CTV yang dibuat. Penelitian ini menunjukkan bahwa metode baru tersebut, memiliki kemungkinan untuk terjadi variasi dalam pembuatan CTV.<sup>30</sup>

## 2. Dosis Radioterapi

### a). Dosis Konvensional

Standar dosis radioterapi total dosis 60 Gy dalam 30-33 fraksi.<sup>5</sup>

### b). Hipofraksinasi

Pengobatan standar glioblastoma yang dilakukan saat ini adalah operasi dilanjutkan radiasi dengan dosis 60 Gy dan kemoterapi. Namun dengan pengobatan tersebut, kesintasan hidup *glioblastoma* tetap rendah. Sehingga para peneliti tertarik untuk melakukan hipofraksinasi sebagai terapi strategi *glioblastoma*. Hipofraksinasi memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dosis konvensional yaitu dosis perfraksi yang lebih tinggi sehingga kemampuan untuk membunuh sel tumor lebih besar. *Overall treatment time* yang lebih pendek akan mengurangi efek *accelerated repopulation*. Kerugiannya dapat meningkatkan toksisitas lanjut pada jaringan saraf.<sup>31</sup>

Penelitian prospektif Roa dkk membandingkan dosis konvensional 60 Gy dalam 30 fraksi dengan 40 Gy dalam 15 fraksi. Tidak ada perbedaan toksisitas dan kesintasan hidup dari keduanya. Namun karena tidak

ada pasien yang hidup 24 bulan setelah terapi sehingga efek samping lanjut tidak terdokumentasi.<sup>23</sup>

### c). Hiperfraksinasi

*RTOG* menggunakan hiperfraksinasi (total dosis 72 Gy dengan dosis perfraksi 1,2 Gy, dua kali sehari dalam lima hari perminggu). Namun keberhasilan pasien dengan dosis konvensional (total dosis 60 Gy, dosis perfraksi 2 Gy per hari, lima kali dalam seminggu) lebih baik dibanding dosis hiperfraksinasi.<sup>32</sup>

## 3. Teknik Radiasi

### a). 3DCRT dan IMRT

Lapangan radiasi hendaknya menggunakan *Multiple field*, sebagai upaya untuk mencapai homogenitas seluruh volume. Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan teknik *Three dimensional conformal radiation therapy(3DCRT)* atau *Intensity modulated radiation therapy(IMRT)*.<sup>18</sup> Chen yi dong dkk pada tahun 2013 menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan toksisitas signifikan dengan menggunakan teknik *IMRT* dan *3DCRT* pada GBM. *IMRT* tidak meningkatkan kontrol local dan kesintasan hidup dibandingkan *3DCRT*.<sup>21</sup>

Tabel 3. Perbandingan distribusi dosis pada 3DCRT dan IMRT.<sup>10</sup>

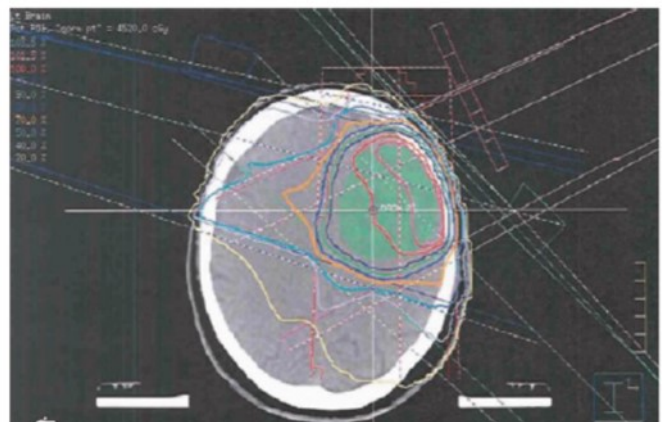
Dosis level	IMRT(%)	3D-CRT(%)	DIFFERENCE(%)	p-value
V5	74.42	80.63	-6.20	0.04
V10	60.67	73.45	-12.73	<0.01
V15	45.36	61.91	-16.55	<0.01
V20	36.59	50.87	-14.28	<0.01
V25	30.11	40.92	-10.81	<0.01
V30	24.31	32.77	-8.46	<0.01
V35	19.99	26.76	-6.77	<0.01
V40	15.86	22.08	-6.22	0.01
V45	12.42	18.66	-6.25	0.01
V50	9.46	15.73	-6.27	0.01
V55	6.52	11.64	-5.12	0.02
V60	2.34	5.93	-3.59	0.05
V65	0.04	1.12	-0.08	0.42
D mean	19.5	23.6	-4.56	<0.001

Kesesuaian dosis pada target mungkin kurang bisa dicapai dengan arah penyinaran yang sedikit, namun arah penyinaran yang banyak tidak menjamin hal tersebut tercapai. Kesesuaian dosis terhadap target radiasi pada *IMRT* lebih menguntungkan terhadap pasien. Lorentini S dkk tahun 2013 menyimpulkan bahwa penggunaan *IMRT* memberikan pengurangan secara sistematis volume otak sehat yang mendapat radiasi

dibandingkan *3DCRT*. Lihat tabel 3 di atas. P-value yang di tebakkan berarti secara statistik signifikan.<sup>10</sup>

Lorentini S. dkk juga menyimpulkan bahwa *IMRT* dan *3DCRT* mencapai hasil yang sebanding dalam hal homogenitas dan konformitas dosis. Kedua teknik memberikan hasil yang hampir identik dalam meradiasi organ serial disekitar tumor. Namun sesuai tabel 3 diatas, *IMRT* tampaknya lebih unggul dibanding *3DCRT* terhadap penurunan dosis yang signifikan pada jaringan otak sehat dan ketika ada overlap antara PTV dan *Organ at risk/OAR*. Penelitian ini menyarankan untuk menggunakan *IMRT* jika terdapat 3 *OAR* yang overlap dengan PTV.<sup>10</sup>

*Glioblastoma* dapat terjadi diseluruh jaringan otak mengakibatkan hubungan antara tumor dan *OAR* dapat sangat bervariasi. Dapat mempengaruhi dosimetrik, terkadang bisa sangat dekat antara tumor dan *OAR* atau bahkan overlap. Sehingga pilihan *IMRT* akan lebih menguntungkan.<sup>10</sup> EORTC menganjurkan dosis yang didapat jaringan otak normal dibawah 60% dari dosis 60 Gy yaitu dibawah 36 Gy. Dosis yang lebih besar bertanggungjawab terhadap toksisitas otak.<sup>29</sup>



Gambar 8. Isodosis dan pengaturan *beam* pada *IMRT*.<sup>17</sup>

### b). Stereotactic Radiosurgery (SRS)

*Stereotactic radiosurgery* pertama kali disusun tahun 1951 oleh ahli bedah saraf swedia Lars Leksell. bertujuan untuk menghancurkan lesi tumor pada intrakranial yang tidak dapat dilakukan dengan operasi. Dengan dosis radiasi tinggi fraksi tunggal diperoleh dari multiple beams langsung pada tumor dengan tetap melindungi jaringan otak sehat disekitarnya.hal tersebut tercapai karena dosis yang diberikan sangat konformal dan akurat. selain itu radiasi mengakibatkan dosis kumulatif namun dengan perubahan teknik radiasi

menjadi *radiosurgery* tanpa meningkatkan kemungkinan efek nekrosis otak normal disekitar target radiasi.<sup>22,33</sup>

Peningkatan volume tumor berhubungan dengan peningkatan komplikasi akibat SRS. Dosis radiasi seharusnya diturunkan ketika volume tumor meningkat untuk mencegah komplikasi seperti radionekrosis dan edema. SRS dilakukan pada *glioblastoma recurrent* dan SRS tidak direkomendasikan pada diameter tumor yang lebih besar dari 3 cm. dan target radiasi berdekatan dengan *organ at risk*.<sup>22</sup> Dosis tinggi yang hanya diberikan dengan fraksi tunggal akan meningkatkan efek biologis 2,5 sampai 3 kali lipat dibandingkan pemberian dalam beberapa fraksi. Ini berarti dosis SRS sekitar 15 Gy akan memiliki khasiat biologis yang sama dengan total dose 40-45 Gy yang diberikan dalam beberapa fraksi. Namun edema dan radionekrosis disebabkan oleh dosis tinggi dalam fraksi tunggal. Ini yang menjadi alasan sehingga SRS tidak bisa diberikan pada volume tumor yang besar.<sup>22</sup>

Sebuah penelitian yang membandingkan SRS dan SRT. SRS dengan dosis 18 Gy dan SRT dengan total dosis 36 Gy dalam 6 fraksi dua kali seminggu. Tidak ada perbedaan yang signifikan dari keduanya (kesintasan hidup 8,5 bulan SRS dan 7,4 bulan SRT).<sup>34</sup> SRS menggunakan *linear accelerator*, *gamma knife* dan *cyberknife*.

Pesawat *linear accelerator* yang dilengkapi dengan *multileaf collimator/MLC* dan energi 6 MV foton. Immobilisasi pasien menggunakan *stereotactic head frame* selama CT dan terapi, dan dilengkapi *localizer* pada frame. CT dan MRI digunakan untuk delienasi target dan organ berisiko disekitar target. GTV adalah lesi yang menyangat kontras pada T1 MRI, dan PTV adalah GTV plus margin 0-1 mm. Dosis maksimum yang diberikan berdasarkan pertimbangan organ risk. Pada umumnya dosis pada isocenter tidak lebih dari 20 Gy dengan  $\geq 80\%$  isodose mengcover  $\geq 99\%$  PTV. Hal tersebut untuk menyesuaikan dengan *dose constraints organ at risk* yaitu batang otak  $< 10$  Gy. Kisma optik dan nervus optic  $< 8$  Gy.<sup>32</sup>

Komponen utama *gamma knife* yaitu sumber cobalt 60, frame kepala stereotaktik dan software yang menghitung dosis *planning*. Pasien difiksasi dengan frame kepala stereotaktik kemudian dilakukan pencitraan lalu

gambar diproses oleh *software*. Penghitungan dosis radiasi dari sumber cobalt dibagi menjadi 201 beams menggunakan *hemispheric* helm. Diameter *beams* ada beberapa yaitu 4,8,14 atau 18 mm dengan menggunakan helm yang berbeda. Fiksasi rigid frame kepala menggunakan empat sekrup ke lapisan luar tengkorak, akurasinya tinggi dengan deviasi kurang dari 1 mm.<sup>22</sup>

Sistem cyber knife terdiri dari software komputer dan perangkat LINAC ringan yang dipasang pada lengan robotik. Struktur ini memungkinkan pergerakan multi-axial. Terdapat kamera detektor pergerakan yang memonitor pergerakan pasien selama penyinaran.<sup>22</sup>

d). *Fractionated Stereotaktik Radiation Therapy (FSRT)*  
Fractionated Stereotaktik Radiation Therapi digunakan pada Tumor yang secara tehnik tidak memenuhi syarat untuk SRS. Karena ukurannya yang lebih besar atau dekat dengan organ risk. FSRT diberikan dalam beberapa fraksi dengan dosis hipofraksi  $> 4$  Gy.<sup>33</sup>

#### 4. Toleransi Jaringan Sehat

Toleransi jaringan normal pada otak membatasi pengobatan glioblastoma, sebelumnya hal tersebut tidak terlalu diperhitungkan sebab kesintasan hidup pasien GBM sangat jelek. Dahulu radiasi *whole brain* dengan total dosis 60 Gy dalam 30 fraksi menjadi standar terapi glioblastoma dan sangat sedikit pasien yang mampu bertahan hidup lama dapat merasakan efek samping jangka panjang. Namun saat ini RTOG menetapkan radiasi otak parsial dengan toksisitas pada level yang dapat ditoleransi menjadi standar terapi glioblastoma.<sup>23</sup>

Teknik radiasi yang dilakukan pada pasien GBM harus memperhitungkan organ sehat disekitar tumor. Semua organ sehat disekitar tumor dianggap sebagai organ serial (kiasma, nervus optik, bola mata, batang otak dan lensa), maka dosis *planning* merujuk pada dosis maksimum.<sup>10</sup> Sampai saat ini belum ada bukti yang jelas bahwa dosis yang lebih besar dari 60 Gy akan meningkatkan kesintasan hidup dibanding dosis 60 Gy. Radiasi sangat efektif dalam mengontrol tumor jika dilakukan setelah reseksi tumor. Dosis radiasi pada GBM dilakukan dalam beberapa cara yaitu standar fraksi, hiperfraksi, hipofraksi dan radiasi dosis tinggi fraksi tunggal.<sup>23</sup> Pada tabel 4 dapat dilihat dosis toleransi jaringan normal otak.



Tabel 4. Dosis toleransi jaringan sehat.

Endpoint	Primary Therapy			Reirradiation	
	Standard fractionation	Hyperfractionation*	Hypofractionation†	Fractionated	Stereotactic
Tumor	59.4-61.2Gy at 1.8Gy/d or 60Gy at 2Gy/d	72Gy at 1.2Gy bid	40Gy at 2.67Gy	Cumulative dose<sub>100Gy</sub>	≤20mm 20-24Gy, 21-30mm 18Gy, 31-40mm 15Gy
Brain one third	Necrosis 60 Gy	72 Gy	52 Gy		
Brainstem one third	Necrosis 60 Gy	72 Gy	52 Gy		
Optic chiasm	Blindness 50-60 Gy	59-72 Gy	44-52 Gy		
Optic nerve	Blindness 50-60 Gy	59-72 Gy	45-52 Gy		Undefined
Retina	Blindness 45 Gy	53 Gy	40 Gy		
Lacrimal gland	Dry eye syndrome 45 Gy	53 Gy	40 Gy		
Pituitary	Panhypopituitarism 45 Gy	53 Gy	40 Gy		
Middle ear	Chronic serous otitis 55 Gy	65 Gy	48 Gy		

\*Not recommended unless on clinical trial

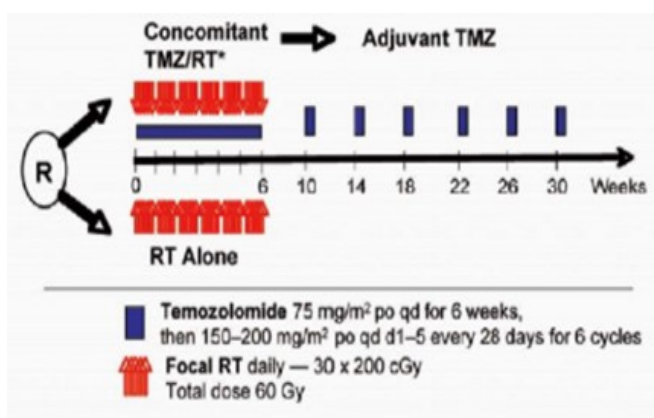
†For poor performance status and/or elderly patients

## Kemoterapi

Pada uji klinis regimen kemoterapi *alkilator based* digunakan pada glioblastoma. Status metilasi gen promotor MGMT (*O6-methylguanine-DNA methyl-transferase*) telah terbukti sebagai faktor prediksi prognosis, meskipun bukan biomarker yang dapat memprediksi secara spesifik.<sup>76</sup> Hegi dan kawan-kawan membuktikan bahwa *silencing* MGMT melalui proses metilasi sehingga tidak terjadi proses repair DNA dan dihubungkan dengan kesintasan hidup pasien. Kesintasan hidup lebih panjang pada pasien yang diberikan temozolamide dan radioterapi jika tumor mengandung promotor MGMT yang termetilasi dengan median

kesintasan hidup 21,7 bulan dibandingkan pasien yang promotor MGMT nya tidak termetilasi dengan median kesintasan hidup hanya 12,7 bulan.<sup>35</sup>

Sejak tahun 2005, terapi *adjuvant* dengan menambahkan kemoterapi temozolamide terhadap radioterapi menjadi terapi standar GBM. Temozolamide (TMZ, Temodal, Temodar) adalah alkylating yang bersifat sitotoksik dan pemberian secara oral. Mekanisme pemberian lihat gambar di bawah.<sup>27,25</sup>

Gambar 9. Skema pemberian temozolamide pada GBM.<sup>25</sup>

## Kortikosteroid

Steroid digunakan selama radiasi untuk mengontrol gejala yang disebabkan oleh edema cerebrum, dengan menggunakan steroid dosis rendah contoh 2 sampai 4 mg dexametason dengan pemberian dua kali sehari. sama efektifnya dengan pemberian dosis tinggi. Steroid dihentikan setelah radiasi komplit dilakukan dengan menurunkan dosis secara perlahan.<sup>5</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

- TJ. Epidemiology of Glioma. In : Glioma – exploring its biology and practical relevance. 1th ed. Croatia: In Tech; 2011.3-24.
- Hoffmann F. Glioblastoma (cancer affecting the brain). Switzerland : Roche.1-3.
- Hess KR, Broglio KR, Bondy ML. Adult glioma incidence trends in the United States, 1977-2000. Cancer. 2004;101(10):2293-9 .
- CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004-2008. Oxford: Univ. Pr., 2012.
- Halperin, Edward C., Carlos A. Perez, and Luther W. Brady. Primary intracranial neoplasms. In : Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 6th ed.
- Ahmed R, Oborski MJ, Hwang M, Lieberman FS, Mountz JM. Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. Cancer Manag Res. 2014;6:149-70.
- Farina P, Lombardi G, Bergo E, Roma A, Zagonel V. Treatment of malignant gliomas in elderly patients: a concise overview of the literature. Biomed Res Int. 2014;22:1-9

8. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15.
9. Waugh, Anne, Allison Grant, and Janet S. Ross. The nervous system. In: Ross and Wilson anatomy and physiology in health and illness. 9th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2001.p.141-89.
10. Lorentini S, Amelio D, Giri MG, Fellin F, Meliado G, Rizzotti A, et al. IMRT or 3DCRT in glioblastoma? A dosimetric criterion for patient selection. *Technol Cancer Res Treat*. 2013;12(5):411-20
11. Booth KA, Wyman TD. The nervous system. In: Anatomy, Physiology, and pathophysiology for allied health. Boston. Mc Graw Hill. 2008. p.59-72.
12. McKinley M, O'loughlin VD. Nervous tissue. In: Human anatomy. 3rd ed. United states. Mc Graw Hill. 2012. p416-41.
13. Abraham, Jame, James L. Gulley, and Carmen J. Allegra. Central Nervous System Tumors. In: *Bethesda handbook of clinical oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. p.396-416.
14. Siddharth K, Joshi, Zuniga Richard. High grade glioma standard approach, obstacles and future directions. In: Tumors of the central nervous system primary and secondary. Intech. 2014.1-28.
15. Narita Yoshitaka. Current knowledge and treatment strategies for grade II gliomas. In: The 71st annual meeting special topics part III: treatment strategy of low grade glioma. Tokyo. 2013.
16. American brain tumor association. Glioblastoma and malignant astrocytoma. ABTA. 2012.
17. Lu, J. J., and Luther W. Brady. Adult gliomas. In: *Decision Making in Radiation Oncology*. Dordrecht: Springer, 2011. 895-923.
18. Piccolo SR, Frey LJ. Clinical and molecular models of glioblastoma multiforme survival. *Int J Data Min Bioinform*. 2013.245-65.
19. Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Konishi Y, et al. Updated therapeutic strategy for adult low grade glioma stratified by resection and tumor subtype. In: The 71st annual meeting special topics part III: treatment strategy of low grade glioma. Tokyo. 2013.
20. Kaya V, Aksu MG, Korcum AF, Ozdemir B, Ceçen Y, Sindir B, Genç M. Clinical prognostic factors of adjuvant radiation therapy for low-grade gliomas: results of 10 years survival. *Int J Clin Exp Med*. 2014 May 15.7
21. Dirven L, Aaronson NK, Heimans JJ, Taphoorn MJ. Health-related quality of life in high-grade glioma patients. *Chin J Cancer*. 2014.40-5.
22. Tonge M, Kurt G. Stereotactic radiosurgery for gliomas. In: Advances in the biology, imaging and therapies for glioblastoma. Intechopen. Turkey.
23. Morris DE. MD, Kimple RJ. Normal tissue tolerance for high grade gliomas: is it an issue?. Elsevier. 2009.
24. Krieg SM, Schnurbus L, Shiban E, Droese D, Obermueller T, Buchmann N, Gempt J, Meyer B, Ringel F. Surgery of highly eloquent gliomas primarily assessed as non-resectable: risks and benefits in a cohort study. *BMC Cancer*. 2013.
25. Hottinger AF, Stupp R, Homicsko K. Standards of care and novel approaches in the management of glioblastoma multiforme. Switzerland. 2014.
26. Ahmadloo N, Kani AB, Mohammadianpanah M, Nasrolahi H, Omidvari S, Mosalaei A, et al. Treatment outcome and prognostic factors of adult glioblastoma multiforme. Cairo. Elsevier. 2012
27. Weber DC, Wang H, Albrecht S, Ozsahin M, Tkachuk M, Rouzaud M et al. Open low field magnetic resonance imaging for target definition, dose calculations and set up verification during three dimensional CRT for glioblastoma multiforme. Switzerland. Elsevier. 2008.
28. Hansen, Eric K., and Mack Roach. Handbook of evidence-based radiation oncology. 2nd ed. New York: Springer, 2010. 29-74.
29. Dhermain Frederic. Radiotherapy of high grade gliomas: current standars and new concept, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches. France. 2014.22
30. Yan DF, Yan SX, Lu Zj, Xie C, Chen W, Xu X, et al. Postoperative radiotherapy for glioma: improved delineation of the clinical target volume using the geodesic distance calculation. China. Plos one. 2014
31. Hingorani M, Colley WP, Dixit S, Beavis AM. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma : strategy for poor risk patients or hope for the future?. UK. 2012.
32. Biswas T, Okunieff P, Schell MC, Smudzin T, Pilcher WH, Bakos RS, et al. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: retrospective analysis. USA. Biomed central. 20019
33. Amelio D, Amichetti M. Radiation therapy for the treatment of recurrent glioblastoma: an overview. Italy. 2012.
34. Noda S, Lautenschlaeger, Siedow MR, Patel DR, Jawahri AE, Suzuki Y, et al. Technological advancer in radiation oncology for central nervous system tumors. Boston. Elsevier. 2009
35. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10.

# TheraCIM (Nimotuzumab) Chronicle : Preclinical and Clinical Development

Generation of mouse mAb R3 (INOR, Havana)	1988	
	1992	Proof of antitumor effects <i>in vitro</i> for murine R3
<b>Generation of h-R3 by humanization</b>	1994	
	1995	Studies on growth inhibition with human cancer cells
	1996	Studies on ADCC and CDC
Biodistribution studies in nude mice Single dose toxicity studies in rats and rabbits	1997	PK and Biodistribution studies in non-human primates. Repeat dose toxicity studies in rats and non-human primates.
<b>Phase I in advanced tumors of epithelial origin (Cuba)</b>	1998	Inhibition of angiogenesis and proapoptotic effect. Inhibition of tumor growth in nude mice.
	1999	Phase I/II. h-R3 + RT in H&N tumors (Cuba)
<b>Phase I/II. h-R3 + RT in advanced SCCHN (Canada)</b>	2000	
	2001	Phase I/II. h-R3 + RT in brain met. from NSCLC (Canada)
Conditional reg. approval in Cuba (H&N tumors)	2002	
	2003	<b>Phase I/II. Nimo + RT in nasopharyngeal tumors (China)</b>
	2004	Phase II in recurrent children high grade glioma (Germany) Phase II in recurrent met. pancreatic cancer (Germany)
Orphan drug designation for glioma by EMEA (Europe) Orphan drug designation for glioma by FDA (USA)	2005	Phase II. Nimo + RT and CTP in advanced H&N (India) Phase I. Nimo + RT in unfit NSCLC patients (Canada)
<b>Reg. approval in China (nasopharyngeal tumors)</b>	2006	Phase III in children with brain stem glioma (Germany)
Special Access Program granted in Indonesia Reg. approval in India (SCCHN) Reg. approval in Argentina (H&N and glioma)	2007	Phase I in solid tumors (Japan) Phase II. Nimo + RT + TMZ in brain tumors (India) Phase II. In mCRC and glioma (Canada) Phase III in met. pancreatic cancer (Germany) Phase III. Nimo + RT + TMZ in adult glioma (Germany) Phase II in pediatric glioma (USA)
Reg. approval in Brasil (brain tumors)	2008	
Orphan drug for met. pancreatic cancer, decision by EMEA	2009	Phase II in recurrent gastric tumors. Nimo + irinotecan (Japan) Phase II in stage III NSCLC. Nimo + RCT (Japan) Phase II in NSCLC unfit population. Nimo + RT (Canada) Phase II in brain met. from NSCLC. Nimo + RT (Canada)
Registration approvals: Philippines (recurrent and refractory brain tumors), Sri Lanka (SCCHN), Indonesia (recurrent and refractory brain tumors)	2010	Phase II. Nimo + RT in NSCLC unfit population (USA) Phase II. Nimo + RT in brain met. from NSCLC (USA)
Registration approvals in Venezuela (for HNSCC) and Mexico (for HNSCC and brain tumors)	2011	
	2012	
<b>Start of Phase III trials in NSCLC and gastric cancer (Japan)</b>	2013	

Reference: Perez R, Moreno E. EGFR-targeting therapy as an evolving concept : Learning from nimotuzumab clinical development. *Chin Clin Oncol* 2014;3(1):5. doi : 10.3978/j.issn.2304-3865.2013.11.09.



A Kalbe Company



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Tinjauan Pustaka

### Tatalaksana Tumor Wilms

Sugandi Hartanto, Nana Supriana

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

#### Abstrak / Abstract

#### Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Mei 2014
- Disetujui Mei 2014

Alamat Korespondensi:

dr. Sugandi Hartanto

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

E mail: sugandi@gmail.com

Penelitian menunjukkan tumor Wilms menyerang semua ras dengan prevalensi 7,8 juta anak/tahun dengan usia kurang dari 15 tahun. Satu persen dari tumor Wilms bersifat familial dan diturunkan secara dominan autosomal. Onkogen tumor Wilms terletak pada garis p13 kromosom 11. Penghapusan (delesi) yang melibatkan salah satu dari minimal dua lokus kromosom 11 telah ditemukan dalam sel dari lebih kurang 33% tumor Wilms. [1-6,8]. Kemajuan pengobatan beberapa modalitas dalam pengobatan kanker telah secara signifikan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pasien dengan tumor Wilms. Saat ini tingkat kelangsungan hidup 8 tahun untuk sebagian besar pasien yang memiliki tumor Wilms dengan histologi baik (*favorable*) adalah 80-98%. [1-6] Pengobatan tumor Wilms biasanya mencakup nefrektomi dan berbagai kombinasi obat kemoterapi (vincristine, dactinomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, dan etoposid) dengan atau tanpa radioterapi tergantung pada histologi dan stadium tumor.

**Kata kunci** : tumor Wilms, radioterapi, radiasi eksterna

*According to research Wilms Tumor has afflicted children aged less than 15 years old in all races with a prevalence of 7,8 million children/years. One percent of Wils tumor has a familial characteristic and inherited in an autosomal dominant fashion. The oncogene of Wilms tumor is located at line p13 on chromosome 11. Chromosome deletion which involved minimally of out of two chromosome 11 has been found in at least 33% of Wilms tumor. [1-6,8] Advances in many modalities on cancer therapy has significantly increase the survival rates of Wilms tumor. As now the 8-years survival rates for patients with Wilms tumor with favorable histology is 80-98%. [1-6] Therapy for Wilms tumor generally includes nefrectomy dan many combination of chemotherapy kemoterapi (vincristine, dactinomycine, doxorubicine, cyclophosphamide, and etoposide) with or without radiotherapy depends on histology classification and the satdium of the tumor.*

**Keywords:** *Wilms tumor, radiotherapy, irradiation*

Hak Cipta ©2014 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

## Pendahuluan

Tumor Wilms adalah tumor ginjal padat yang dapat dijumpai pada anak berusia di bawah 10 tahun (10%) dengan kemungkinan risiko terkena yang hampir sama pada laki-laki maupun perempuan. Tumor Wilms paling sering dijumpai pada anak berusia 3 tahun dan sekitar 10% merupakan lesi bilateral. Tumor Wilms mungkin ditemukan pada anak dengan kelainan anridia (tidak memiliki iris), dan sindrom Beckwith-Wiedemann (makroglosia, omfalokel, viseromegali, dan hipoglikemia neonatal).<sup>1-5</sup>

Gambaran tumor Wilms yang paling penting adalah kaitannya dengan anomali kongenital, yang meliputi anomali urogenital (4,4%), hemihipertrofi (2,9%), dan anhidrida sporadik (1,1%). Satu persen dari tumor Wilms bersifat familial dan diturunkan secara dominan autosomal. Onkogen tumor Wilms terletak pada garis p13 kromosom 11. Penghapusan (delesi) yang melibatkan salah satu dari minimal dua lokus kromosom 11 telah ditemukan dalam sel dari lebih kurang 33% tumor Wilms.<sup>1-6</sup>

## Etiologi dan Faktor Risiko

Penyebab pasti tumor Wilms tidak diketahui, tetapi tampaknya penyakit ini merupakan akibat dari perubahan-perubahan pada satu atau beberapa gen. Pada sel-sel dari sekitar 30% kasus tumor Wilms didapatkan delesi yang melibatkan setidaknya dua lokus pada kromosom 11. Delesi-delesi konstitusional hemizigous pada satu dari lokus ini, yaitu 11P13, juga berhubungan dengan dua jenis kelainan yang jarang terjadi yang berkaitan dengan tumor Wilms, yaitu sindroma WAGR (tumor Wilms, aniridia, malformasi genitourinarius, dan retardasi mental) dan sindroma Denys-Drash (tumor Wilms, nefropati, dan kelainan genital). Keberadaan lokus kedua, 11p15 dapat menjelaskan hubungan antara tumor Wilms dengan sindroma Beckwith-Wiedemann, suatu sindroma kongenital yang ditandai dengan beberapa tipe neoplasma embrional, hemihipertrofi, makroglosia, dan viseromegali. Terdapat kemungkinan adanya keterlibatan lokus ketiga pada tumor Wilms yang bersifat familial. Lebih dari 85% tumor Wilms dengan anaplasia didapatkan adanya mutasi pada gen supresor p53, yang hampir tidak pernah ditemukan pada tumor Wilms tanpa anaplasia (dengan gambaran histologi yang lebih baik).<sup>3,7-8</sup>

## Klasifikasi Tumor Wilms

### 1. Berdasarkan Gambaran Histologi

Tumor Wilms dapat dibedakan menjadi dua kelompok prognostik dengan dasar histopatologinya, yaitu.<sup>8</sup>

- Histologi baik (*favorable histology*)  
Pada jenis ini didapatkan tumor yang menyerupai perkembangan ginjal normal dengan tiga tipe sel, yaitu blastemal, epitelial (tubulus), dan stromal. Tidak semua tumor mengandung ketiga jenis sel secara bersamaan, tetapi dapat pula ditemukan tumor yang hanya mengandung satu jenis sel yang membuat diagnosis menjadi lebih sulit.
- Histologi anaplastik (*anaplastic histology*)  
Pada jenis ini didapatkan pleomorfisme dan atipia yang hebat pada sel-sel tumor yang dapat bersifat fokal maupun difus. Anaplasia fokal tidak selalu berhubungan dengan prognosis yang buruk, tetapi anaplasia difus selalu mempunyai prognosis yang buruk (kecuali pada stadium I). Anaplasia berhubungan pula dengan resistensi terhadap kemoterapi dan masih dapat terdeteksi setelah kemoterapi preoperatif.

### 2. Berdasarkan Stadium

Stadium tumor Wilms ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan pencitraan, terapi operatif dan pemeriksaan patologis yang didapatkan pada saat nefrektomi. Tumor dengan histologi baik dan histologi anaplastik memiliki stadium penyakit yang sama sehingga dalam mendiagnosis tumor Wilms, kedua kriteria klasifikasi (misalnya: stadium II dengan histologi baik atau stadium II dengan histologi anaplastik) harus disebutkan.<sup>8</sup> Sistem klasifikasi berdasarkan stadium penyakit ini dibuat oleh National Wilms' Tumor Study Group yang ke-V (NWTSG-V), sebagai berikut.<sup>8</sup>

- Stadium I (43% pasien)  
Untuk tumor Wilms stadium I, harus didapatkan satu atau lebih kriteria di bawah ini:
  - ◇ Tumor terbatas pada ginjal dan telah dieksisi seluruhnya.
  - ◇ Permukaan kapsula renalis intak.
  - ◇ Tumor tidak ruptur atau telah dibiopsi (biopsi terbuka atau biopsi jarum) sebelum pengangkatan.
  - ◇ Tidak ada keterlibatan pembuluh darah sinus renalis.
  - ◇ Tidak ada sisa tumor yang terlihat di belakang batas-batas eksisi.
- Stadium II (23% pasien)  
Untuk tumor Wilms stadium II, harus didapatkan satu atau lebih kriteria di bawah ini:
  - ◇ Tumor meluas ke luar dari ginjal tetapi telah dieksisi seluruhnya.
  - ◇ Terdapat ekstensi regional tumor (misalnya penetrasi ke kapsula renalis atau invasi ekstensif ke sinus renalis).
  - ◇ Pembuluh darah sinus renalis dan/atau di luar parenkim ginjal mengandung tumor.
  - ◇ Tumor sudah pernah dibiopsi sebelum pengangkatan atau terdapat bagian tumor yang pecah selama operasi yang mengalir ke pinggang, tetapi tidak melibatkan peritoneum.
- Stadium III (23% pasien)  
Terdapat tumor residual non hematogen dan melibatkan abdomen dengan satu atau lebih dari kriteria di bawah ini dapat ditemukan:
  - ◇ Tumor primer tidak dapat direseksi karena adanya infiltrasi lokal ke struktur-struktur vital.
  - ◇ Metastasis ke kelenjar getah bening abdominal atau pelvis (hilus renalis, paraaorta, atau di belakangnya).

- ◊ Tumor telah berpenetrasi ke permukaan peritoneum.
- ◊ Dapat ditemukan implan-implan tumor di permukaan peritoneum.
- ◊ Tetap ditemukan tumor baik secara makroskopis maupun mikroskopis pasca operasi.
- ◊ Pecahnya tumor yang melibatkan permukaan peritoneum baik sebelum atau saat operasi, atau trombus tumor yang transeksi.
- Stadium IV (10% pasien)  
Tumor Wilms stadium IV didefinisikan sebagai adanya metastasis hematogen (paru-paru, hepar, tulang, atau otak), atau metastasis kelenjar getah bening di luar regio abdominopelvis.
- Stadium V (5% pasien)  
Tumor Wilms stadium V didefinisikan sebagai ditemukannya keterlibatan ginjal bilateral pada saat seseorang didiagnosis pertama kalinya. Pada pasien dengan tumor Wilms bilateral, stadium untuk masing-masing ginjal sesuai dengan kriteria di atas (stadium I - III) harus ditentukan berdasarkan luasnya penyakit sebelum dilakukan biopsi.

## Diagnosis

### 1. Manifestasi Klinis

Gejala yang paling sering didapatkan pada tumor Wilms adalah massa abdominal yang asimtomatik, yang dilaporkan oleh orang tua pasien atau ditemukan oleh dokter saat pemeriksaan fisik untuk penyakit lain. Massa biasanya lunak dan terfiksir, serta jarang melewati garis tengah. Sekitar 50% pasien mengeluh nyeri abdomen dan muntah. Pada 5 - 30% pasien, dapat ditemukan adanya hipertensi, *gross* hematuria, dan demam. Gejala hipotensi, anemia, dan febris dapat ditemukan pada sebagian kecil pasien yang mengalami perdarahan. Pasien dengan penyakit stadium lanjut dapat datang dengan gejala gangguan saluran pernapasan, yang berhubungan dengan adanya metastasis ke paru.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan massa abdomen yang dapat dipalpasi. Pemeriksaan terhadap massa abdomen harus dilakukan dengan hati-hati, karena palpasi yang terlalu berlebihan dapat berakibat rupturnya tumor yang besar ke kavum abdomen. Temuan kelainan-kelainan yang terdapat pada sindroma WAGR dan sindroma Denys-Drash yang dapat terjadi bersamaan dengan tumor Wilms, seperti aniridia, malformasi genitourinarius, dan

tanda-tanda pertumbuhan yang berlebihan harus dicatat.<sup>4,6,8,11</sup>

## 2. Pemeriksaan Penunjang

### a.) Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang dapat menunjang diagnosis tumor Wilms, di antaranya adalah hitung darah lengkap, profil kimia, yang mencakup pemeriksaan fungsi ginjal dan elektrolisis rutin, urinalisis, pemeriksaan fungsi koagulasi, dan pemeriksaan sitogenik, yang mencakup.<sup>8</sup>

- Adanya delesi pada kromosom 11p13 seperti pada sindroma WAGR.
- Duplikasi alel 11p15 seperti pada sindroma Beckwith-Wiedemann.
- Analisis mutasional gen WT1 dalam kasus dicurigai adanya sindroma Denys-Drash .

### b.) Ultrasonografi (USG)

Pemeriksaan USG merupakan pemeriksaan pencitraan terpilih dalam mendiagnosis massa pada ginjal atau abdomen, mendeteksi kemungkinan adanya trombus pada vena renalis atau vena cava inferior, dan dapat memberikan informasi mengenai kondisi hepar dan ginjal kontralateral.<sup>3,5,8</sup> Pada tumor Wilms, pemeriksaan USG ginjal menunjukkan adanya massa besar yang tidak homogen dan area-area multipel dengan echogenisitas yang menurun yang menunjukkan adanya nekrosis.<sup>6,8,11</sup>

### c.) CT Scan

Pemeriksaan CT scan abdomen dapat membantu menentukan asal mula tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, keterlibatan ginjal bilateral, kondisi ginjal kontralateral, adanya invasi ke pembuluh-pembuluh darah besar (misalnya vena cava inferior), dan adanya metastasis ke organ-organ lain (misalnya hepar).

### d.) Foto X-RayToraks

Pemeriksaan ini bertujuan untuk mendeteksi adanya metastasis ke organ paru.

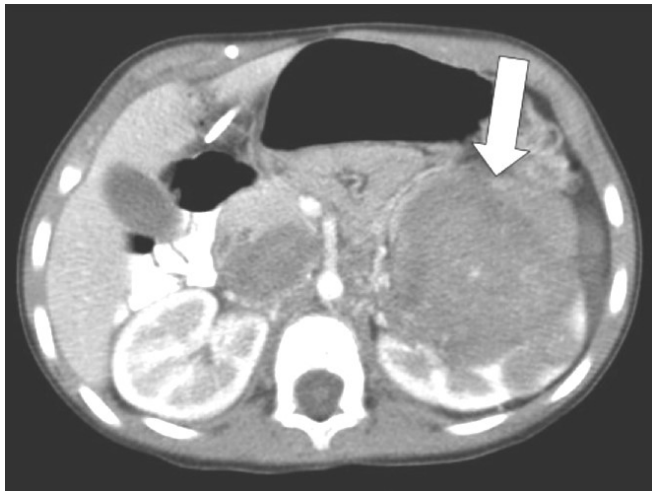
## 3. Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi berguna untuk menentukan klasifikasi tumor apakah termasuk ke dalam histologi baik atau histologi anaplastik. Pemeriksaan histologi juga dapat dilakukan terhadap massa atau nodul-nodul yang didapatkan pada organ paru atau hepar untuk menentukan adanya metastasis.<sup>6,11</sup>

## Penatalaksanaan

### 1. Pembedahan

Menurut protokol NWTSG, langkah pertama dalam



Gambar 1. CT Scan abdomen: Massa ginjal kiri dengan hasil patologi *favorable* histology tumor wilms.<sup>8</sup>

terapi tumor Wilms adalah menentukan stadium penyakitnya, diikuti dengan nefrektomi radikal, jika memungkinkan.<sup>8</sup> Dalam penatalaksanaan tumor Wilms, kunci kesuksesannya terletak pada terapi secara multimodal, yang terdiri dari operasi, radiasi, dan kemoterapi. NWTSG merekomendasikan kemoterapi preoperatif dalam kondisi-kondisi seperti berikut ini:<sup>6,11</sup>

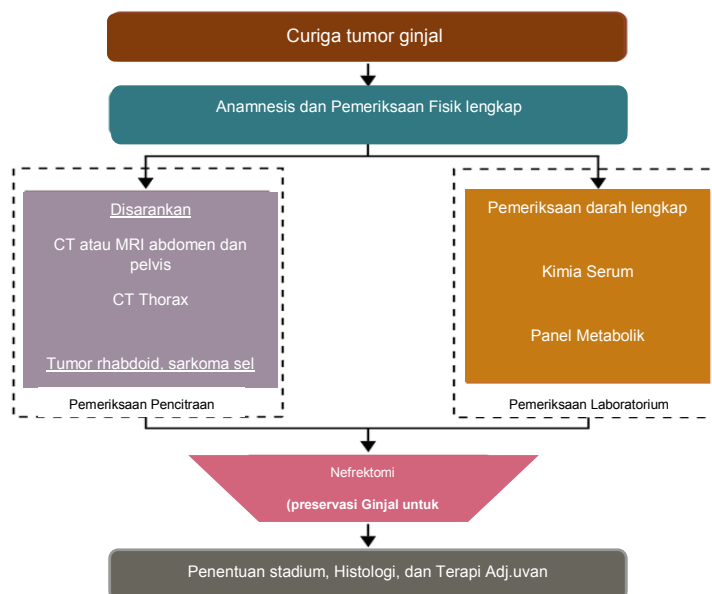
- Perluasan tumor ke dalam vena cava
- Kondisi ini didapatkan pada 5% kasus tumor Wilms, dan berhubungan dengan terjadinya komplikasi bedah (40% kasus), meskipun ditangani oleh ahli bedah yang berpengalaman. Dimulainya

kemoterapi setelah menentukan stadium penyakit dan biopsi dapat menurunkan ukuran tumor dan trombus, sehingga menurunkan pula insidens komplikasi bedah hingga 25%.

- Tumor-tumor yang tidak dapat dioperasi (*inoperable*)
- Tumor-tumor yang berukuran besar dan melibatkan struktur-struktur vital membuat reseksi menjadi sulit, insidens komplikasinya tinggi dan insidens pecahnya tumor juga tinggi. Walaupun demikian, ukuran tumor dapat diperkecil dengan kemoterapi sehingga insidens pecahnya tumor dapat diturunkan hingga 50%.
- Tumor Wilms bilateral

Reseksi tumor dilakukan dengan dibuatnya insisi abdominal transversa dan eksplorasi abdomen. Eksplorasi harus mencakup organ ginjal kontralateral dengan memobilisasi kolon ipsilateral dan membuka fascia Gerota. Jika terdapat tumor bilateral, nefrektomi tidak dilakukan tetapi dilakukan pengambilan specimen untuk biopsi. Jika terdapat tumor unilateral, dilakukan nefrektomi dan diseksi atau pengambilan sampel dari nodul kelenjar getah bening regional. Biopsi dilakukan jika tumor tidak dapat direseksi dan nefrektomi ditunda hingga kemoterapi, yang pada sebagian besar kasus dapat mengecilkan ukuran tumor.<sup>6</sup>

Pada tumor Wilms bilateral (5% kasus), dilakukan eksplorasi bedah, biopsi dari kedua sisi, dan penentuan stadium tumor yang akurat. Tindakan ini diikuti dengan kemoterapi selama enam minggu sesuai dengan stadium dan histologi tumor. Selanjutnya dilakukan



Gambar 2. Skema diagnosis tumor Wilms.<sup>8</sup>

pemeriksaan ulang menggunakan pemeriksaan penunjang, yang diikuti dengan operasi definitif.<sup>6,11</sup>

## 2. Terapi ajuvan

Protokol kemoterapi dan radioterapi pasca operasi yang dilakukan berdasarkan penentuan stadium saat operasi, dapat dilihat pada tabel 1 dan 2.

Terapi radiasi pada tumor Wilms dilakukan dalam kurun waktu dua minggu setelah dilakukannya nefrektomi. Radiasi lokal, tumor bed dan kelenjar paraaorta dengan batas 1 cm menjadi bagian dalam *Clinical Target Volume* (CTV). Dosis yang dianjurkan adalah 10,8 Gy dalam 6 fraksi.

Dalam kasus dimana terjadi ruptur pre operasi, penyebaran ke peritoneum, atau pecahnya tumor pada saat operasi, keseluruhan abdomen harus diradiasi dengan dosis 10,5 Gy dalam 7 fraksi. Lapangan radiasi keseluruhan abdomen ini harus mengikutsertakan seluruh vertebra untuk mencegah terjadinya skoliosis. Contoh lapangan radiasi dapat dilihat pada gambar 3 (a) dan (b).

Tabel 1. Kemoterapi dan radiasi adjuvan pada tumor Wilms dengan histologi anaplastik.<sup>8</sup>

Stadium	Terapi
I – III anaplastik fokal dan stadium I anaplastik difus	Actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin TR lapangan dan dosis serupa dengan penyakit HB
I – III anaplastik difus dan stadium IV anaplastik lokal	Actinomycin-D, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide, dan carboplatin TR dosis serupa dengan penyakit HB dengan pengecualian pada stadium III anaplastik difus yang mendapat 19,8 Gy dalam 11 fraksi Pada stadium III anaplastik difus yang memerlukan TR seluruh abdomen, ginjal kontralateral diblok pada dosis 14,4 Gy
IV anaplastik difus	Kemoterapi meliputi 6 agen yang digunakan untuk anaplastik difus stadium II dan III selain irinotecan TR dosis dan volume serupa dengan penyakit HB dengan pengecualian pada tumor lokal stadium III anaplastik difus, yang membutuhkan 19,8 Gy dalam 11 fraksi

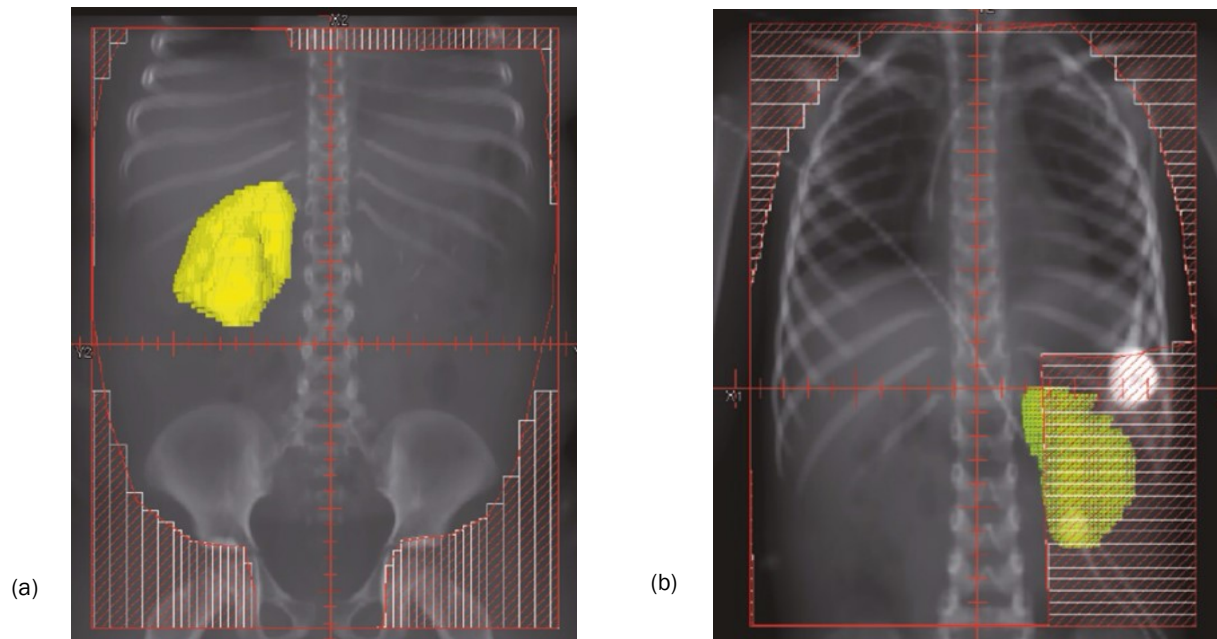
TR: Terapi Radiasi; HB: Histologi Baik

Tabel 2. Kemoterapi dan radiasi adjuvan pada tumor Wilms dengan histologi baik.

Stadium	Terapi
I dan II HB dengan/tanpa LOH 1p dan 16q	Vincristine dan actinomycin-D adjuvan
I dan II HB dengan LOH pada 1p dan 16q	Vincristine, actinomycin-D, dan doxorubicin adjuvan
I HB berusia <2 tahun dengan berat ginjal dan tumor <550 g	Disarankan tanpa terapi adjuvan karena 85% pasien ini diharapkan sembuh Pada ≤15% yang relaps dan menerima kemoterapi, sebagian besar ginjal akan terselamatkan, dengan kesintasan keseluruhan 95% menggunakan pendekatan ini
III HB anak tanpa LOH pada 1p dan 16q	Actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin, dan TR abdomen
III HB anak dengan LOH pada 1p dan 16q	Actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin, dan TR abdomen sebagai tambahan cyclophosphamide dan etoposide
IV HB anak tanpa LOH pada 1p dan 16q	Diberikan actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin adjuvan TR abdomen apabila terdapat penyakit lokal stadium III Untuk metastasis hanya paru, diberikan actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin selama 6 minggu dan dilakukan evaluasi untuk respon metastasis paru Apabila pada 6 minggu terdapat metastasis paru, diberikan TR seluruh paru adjuvan Apabila tidak terdapat metastasis paru pada 6 minggu setelah kemoterapi, tidak diberikan TR seluruh paru
IV HB anak dengan LOH pada 1p dan 16q	Diberikan kemoterapi actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin TR paru diberikan bagaimanapun respon kemoterapi 6 minggu
Tumor Wilms Bilateral	Pendekatan umum tumor Wilms bilateral adalah menggunakan actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin untuk mengecilkan tumor dan melakukan operasi penyelamatan ginjal Tiap ginjal ditentukan stadium lokal TR hanya digunakan untuk penyakit lokal stadium III seperti kelenjar getah bening dan batas sayatan mikroskopik yang positif Pada penelitian COG terkini, AREN0534, pasien tumor Wilms bilateral yang telah menjalani biopsi ginjal tidak diberikan TR untuk menyelamatkan parenkim ginjal yang fungsional.

LOH: Loss of Heterozygosity; TR: Terapi Radiasi; HB: Histologi Baik; COG: Children's Oncology Group





Gambar 3. (a). Lapangan radiasi keseluruhan abdomen ; (b). Lapangan radiasi Tumor Wilms dengan batas sayatan positif yang menyebar ke para aorta dan paru-paru. Lapangan radiasi mencakup keseluruhan paru-paru dan hemi abdomen.<sup>8</sup>

### Follow-up

Perawatan *follow-up* setelah terapi harus dilakukan dalam jangka waktu yang lama (jika mungkin, seumur hidup) karena tumor Wilms dapat kambuh setelah beberapa tahun. *Follow-up* mencakup pemeriksaan X-ray toraks dan USG abdomen setiap 3 bulan selama 2 tahun pertama, setiap 6 bulan selama 2 tahun berikutnya, dan selanjutnya 2 tahun sekali.<sup>6,11</sup>

### Efek Samping

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa setidaknya 60% dari penderita tumor Wilms mengalami efek samping ketika mereka beranjak dewasa.<sup>7,8</sup> Umumnya, komplikasi akhir dapat berupa konsekuensi dari jenis pengobatan dan intensitas. Saat ini, prosedur nefrektomi yang diikuti dengan kemoterapi dua jenis agen kemoterapi (*vincristine* dan *actinomycin D*) untuk stadium awal telah membantu meminimalkan efek samping.<sup>9</sup> Sebaliknya, pasien dengan stadium yang lebih tinggi sering membutuhkan *anthracyclines* selain radioterapi, sehingga dapat meningkatkan risiko timbulnya efek samping.

Efek samping dari terapi tumor Wilms meliputi efek muskuloskeletal, toksisitas jantung, masalah reproduksi,

disfungsi ginjal, dan timbulnya keganasan sekunder (*secondary malignancy*).

#### 1. Efek muskuloskeletal

Pengobatan radiasi pada anak-anak dapat mengganggu proses pertumbuhan dan perkembangan jaringan normal. Tingkat kerusakan tergantung pada dosis total, fraksinasi, dan lapangan radiasi. Radiasi hanya pada sebagian dari tulang belakang, seperti yang digunakan dalam panggung iradiasi sebelum tahun 1960, menghasilkan pertumbuhan diferensial tulang belakang dan perkembangan selanjutnya dari deformitas tulang belakang.<sup>10</sup> Akan tetapi, dengan menggunakan teknik dimana keseluruhan dari satu segmen vertebral yang diiradiasi, dapat mencegah terjadinya deformitas yang lebih buruk seperti skoliosis. Penelitian terus melaporkan tingkat terjadinya kifosis dan skoliosis antara 10% dan 70% dan didapatkan perbedaan antara evaluasi klinis dan radiologi.<sup>11-13</sup> Walaupun demikian, tumor Wilms yang diderita oleh sebagian besar pasien tetap bersifat asimtomatik, sehingga tidak membutuhkan *bracing* atau tata laksana operatif.

#### 2. Toksisitas jantung

*Anthracyclines*, terutama doxorubicin, telah digunakan untuk mengobati stadium III dan IV tumor Wilms meskipun salah satu efek jangka panjangnya yang telah terdokumentasi adalah gagal jantung.<sup>14</sup> Faktor risiko

yang paling penting adalah total dosis kumulatif, meskipun semua tingkatan dosis menyebabkan beberapa tingkat kerusakan kardiomyosit.<sup>15</sup> Dalam *National Wilm's Tumor Study* (NWTS) disebutkan bahwa frekuensi gagal jantung kongestif 20 tahun setelah diagnosis adalah 4,4% untuk pasien yang diobati dengan *doxorubicin* pada diagnosis awal dan 17,4% untuk mereka yang diobati dengan *doxorubicin* pada kasus kambuh.<sup>16</sup> Risiko relatif (RR) dari gagal jantung kongestif meningkat pada wanita (RR = 4,5) dan dengan dosis kumulatif *doxorubicin* (RR = 3,2/100 mg/m<sup>2</sup>), iradiasi paru (RR = 1,6/10 Gy), dan iradiasi perut kiri (RR = 1,8/10 Gy).<sup>1,16</sup> Penelitian lain menunjukkan bahwa kerusakan berlangsung secara bertahap, terutama pada pasien yang diberikan *doxorubicin* dengan total dosis lebih dari 250 mg/m<sup>2</sup>, yang dapat meningkatkan risiko disfungsi jantung klinis persisten dan transplantasi jantung.<sup>18-20</sup> Efek aditif dapat terjadi dengan radiasi yang melibatkan hepar, seperti pada pasien dengan metastasis paru.<sup>20</sup>

### 3. Kesehatan reproduksi

Efek kesehatan reproduksi jangka panjang, termasuk fertilitas dan tingkat keberhasilan kehamilan, adalah salah satu isu yang signifikan bagi penderita tumor Wilms, terutama karena organ reproduksi diketahui bersifat sensitif terhadap paparan radiasi. Mayoritas penderita tumor Wilms tidak berisiko untuk mengalami efek samping tersebut, namun penderita wanita yang telah menjalani radiasi pada keseluruhan abdomen dimana kedua ovarium atau rahim berada dalam lapangan radiasi akan memiliki risiko terkena efek samping yang lebih tinggi.<sup>21-26</sup> Tingginya jumlah kasus infertilitas, abortus spontan, dan gangguan pertumbuhan janin telah dikaitkan dengan adanya kerusakan dari pembuluh darah rahim dan ovarium akibat paparan radiasi.<sup>21-26</sup> Pemeriksaan USG pada perempuan dengan riwayat tumor Wilms menunjukkan ovarium dengan ukuran kecil.

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan dari tahun 1940-1972, hanya 1 dari 25 penderita tumor Wilms berjenis kelamin perempuan yang menjalani pengobatan radiasi pada seluruh bagian abdomen, yang masih memiliki fungsi ovarium yang normal, dengan 20 orang mengalami kegagalan ovarium primer, serta 4 orang mengalami menopause dini sebelum usia 36 tahun.<sup>25</sup> Data dari *Children Cancer Survivor Study* telah mengkonfirmasi temuan yang dilaporkan sebelumnya dimana didapatkan peningkatan angka kelahiran prema-

tur dan berat lahir rendah terutama di kalangan wanita yang menerima radiasi di daerah panggul.<sup>23,24,30-33</sup> Pada wanita dengan tumor ginjal, terutama tumor Wilms, risiko kelahiran prematur, berat badan lahir rendah, dan tingkat keberhasilan kehamilan adalah 41,5%, 25,6%, dan 9,3%.<sup>30</sup>

### 4. Disfungsi renal

Pengembangan penyakit ginjal tahap akhir/*End Stage Renal Disease* (ESRD) menjadi perhatian khusus pada pasien yang memiliki perkembangan tumor Wilms bilateral.<sup>36</sup> Sebuah studi terbaru menunjukkan bahwa dari 5.910 pasien yang terdaftar dalam NWTS, kejadian kumulatif ESRD 20 tahun setelah didiagnosis tumor Wilms pada pasien yang tidak memiliki mutasi pada gen WT1 supresor tumor atau kelainan genitourinaria adalah 0,6% pada tumor Wilms unilateral dan 12% pada tumor Wilms bilateral.<sup>36</sup> Risiko ESRD sangat rendah untuk sebagian besar pasien dengan tumor Wilms unilateral. Namun, sejumlah besar penderita tumor tersebut memiliki glomerulus subklinis dan kerusakan tubular.<sup>37</sup> Insufisiensi ginjal kronis telah dilaporkan pada 19-73% dari penderita yang sembuh dari tumor Wilms yang menjalani nefrektomi dan radioterapi pada abdomen.<sup>38</sup> Beberapa metode yang dapat dilakukan untuk menurunkan kemungkinan terjadinya disfungsi renal adalah dengan melakukan operasi dengan teknik *nephron sparing* untuk jenis tumor Wilms bilateral dengan menghindari kemoterapi nefrotoksik dan mengoptimalkan strategi terapi radiasi.<sup>39</sup>

### 5. Tumor sekunder

Penelitian yang dilakukan oleh kelompok NWTS antara tahun 1969-1991, melaporkan 43 kasus tumor sekunder pada 5.278 pasien yang didiagnosis dengan tumor Wilms, dengan kejadian kumulatif 1,6% pada 15 tahun setelah diagnosis.<sup>40</sup> Berbagai jenis tumor sekunder, seperti keganasan pada tulang dan sarkoma jaringan lunak, kanker payudara, limfoma, tumor gastrointestinal, melanoma, dan leukemia akut.<sup>40-42</sup> Penelitian sebelumnya yang dilakukan juga oleh kelompok NWTS menunjukkan bahwa angka terjadinya tumor sekunder meningkat seiring dengan peningkatan dosis radiasi dan penggunaan *doxorubicin* yang dapat meningkatkan efek terapi radiasi.<sup>40</sup>

### Prognosis

Sekitar 80 - 90% anak-anak yang didiagnosis tumor Wilms dapat bertahan hidup dengan terapi yang ada

saat ini. Histologi dan stadium tumor merupakan faktor prognostik yang paling penting dalam kasus tumor Wilms unilateral. Tumor Wilms bilateral dengan stadium tinggi berhubungan dengan prognosis yang buruk.

Penderita tumor Wilms dengan histologi baik mempunyai paling sedikit 80% harapan hidup dalam 4 tahun

setelah diagnosis, bahkan pada penderita tumor Wilms stadium IV. Prognosis untuk penderita tumor Wilms yang mengalami kekambuhan adalah buruk, dengan kemungkinan hidup rata-rata hanya 30 - 40% setelah menjalani terapi ulang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Gommersall LM, Arya M, Mushtaq I, et al. Current challenges in Wilm's tumor management. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2:298-304.
- Goorin AM, Chauvenet AR, Perez-Atayde AR, et al. Initial congestive heart failure six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. *J Pediatr.* 1990;116:144-7.
- Pritchard-Jones K, Pritchard J. Success of clinical trials in childhood Wilm's tumours around the world. *Lancet.* 2004;364:1468-70.
- Kim S, Chung DH. Pediatric solid malignancies: neuroblastoma and Wilm's tumor. *Surg Clin North Am.* 2006;86:469-87.
- Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al. Epidemiology of Wilm's tumor. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21:172-81.
- Green DM. The treatment of stages I-IV favorable histology Wilm's tumor. *J Clin Oncol.* 2004;8:1366-72.
- Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2001;19:3163-72.
- Jiade J. Lu, Luther W. Brady. Decision Making in Radiation Oncology. 2011; 1090-104.
- Bailey S, Roberts A, Brock C, et al. Nephrotoxicity in survivors of Wilm's tumours in the North of England. *Br J Cancer.* 2002;87:1092-98.
- Oliver JH, Gluck G, Gledhill RB, et al. Musculoskeletal deformities following treatment of Wilm's tumor. *Can Med Assoc J.* 1978;119:459-464.
- Shalet SM, Gibson B, Swindell R, et al. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child.* 1987;62:461-4.
- Makiprnan A. Spinal deformity induced by radiotherapy for solid tumors in childhood: a long term study. *Eur J Pediatr.* 1993;152:197-200.
- Wallace WH, Shalet SM, Morris-Jones PH, et al. Effect of abdominal irradiation on growth in boys treated for Wilm's tumor. *Med Pediatr Oncol.* 1990;18:441-6.
- Steinherz LJ, Steinherz G, Tan CJ, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA.* 1991;266:1672-7.
- Marx M. A multicentre analysis of anthracycline-induced cardiotoxicity in children following treatment according to the nephroblastoma studies SIO-P9/GPOH and SIOP93-01/GPOH. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39:18-24.
- Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilm's tumor: A report from the National Wilm's Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 2001;19:1926-34.
- Sorensen K, Levitt G, Sebag-Montefiore D, et al. Cardiac function in Wilm's tumor survivors. *J Clin Oncol.* 1995;13:1546-56.
- Levitt G, Bunch K, Rogers CA, et al. Cardiac transplantation in childhood cancer survivors in Great Britain. *Eur J Cancer.* 1996;32A:826-30.
- Sorensen K, Levitt GA, Bull C, et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer.* 2003;97:1991-8.
- Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer.* 2004;91:37-44.
- Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer.* 1989;43:399-402.
- Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology.* 2000;11:161-6.
- Green DM, Fine WE, Li FP. Offspring of patients treated for unilateral Wilm's tumor in childhood. *Cancer.* 1982;49:2285-8.
- Li FP, Gimbrere K, Gelber RD, et al. Outcome of pregnancy in survivors of Wilm's tumor. *JAMA.* 1987;257:216-9.
- Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clin Oncol.* 1989;1:75-9.

26. Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1070–80.
27. Blask AR, Nussbaum, Nicholson HS, Markle BM, et al. Sonographic detection of uterine and ovarian abnormalities in female survivors of Wilm's tumor treated with radiotherapy. *Am J Roentgenol.* 1999;172:759–63.
28. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, et al. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:96–102.
29. Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, et al. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:1265–72.
30. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst.* 2006;20:1453–61.
31. Byrne J, Mulvihill JJ, Connelly RR, et al. Reproductive problems and birth defects in survivors of Wilm's tumor and their relatives. *Med Pediatr Oncol.* 1988;16:233–40.
32. Green DM, Peabody EM, Nan B, et al. Pregnancy outcome after treatment for Wilm's tumor: a report from the National Wilm's Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 2002;20:2506–13.
33. Nicholson HS, Blask AN, Markel BM, et al. Uterine anomalies in Wilm's tumor survivors. *Cancer.* 1996;78:887–91.
34. Byrne J, Nicholson HS. Excess risk for Mullerian duct anomalies in girls with Wilm's tumor. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38:258–9.
35. Blatt J. Pregnancy outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1999;33:29–33.
36. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, et al. End stage renal disease in patients with Wilm's tumor: results from the National Wilm's Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol.* 2005;174:1972–5.
37. Ritchey ML. Renal sparing surgery for Wilm's tumor. *J Urol.* 2005;174:1172–3.
38. Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilm's tumor: a report from the National Wilm's Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 1995;13:1851–9.
39. Carli M, Frascella E, Tournade MF, et al. Second malignant neoplasms in patients treated on SIOP Wilm's tumour studies and trials 1, 2, 5, and 6. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29:239–4.
40. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:270–8.



Brain,  
Head,  
Neck



Breast,  
Lung



Prone  
Breast



Belly,  
Pelvis

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



**Contact Us :**

Tel : 021-79180345 | Fax : 021-79180344 | Email : [enquiries@indosopha.com](mailto:enquiries@indosopha.com)



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Penelitian Ilmiah

### RERADIASI PADA KANKER SERVIKS REKUREN: RESPON TERAPI DAN EFEK SAMPING

Muhammad Fauzi Siregar,<sup>1</sup> Nana Supriana,<sup>1</sup> Laila Nuranna,<sup>2</sup> dan Joedo Prihartono<sup>3</sup>

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

2) Divisi Gineko-Onkologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

3) Departemen Ilmu Kedokteran komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

## Abstrak / Abstract

## Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Mei 2014
- Disetujui Juni 2014

Alamat Korespondensi

dr. M.Fauzi Siregar, Sp.Onk.Rad

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

E mail: fauzi\_aja@yahoo.com

**Latar Belakang:** Penatalaksanaan dengan reradiasi pada pasien kanker serviks rekuren masih dianggap kontroversial. Penelitian ini bertujuan untuk menilai respon terapi dan efek samping yang terjadi pada reradiasi, pengaruh interval waktu radiasi terhadap respon terapi dan efek samping, serta pengaruh ukuran tumor terhadap respon terapi.

**Metode dan Material:** Studi retrospektif kohort, pada pasien kanker serviks rekuren yang menjalani reradiasi pada Januari 2007 - Desember 2012 di Departemen Radioterapi RSCM.

**Hasil:** Sebanyak 22 pasien masuk dalam penelitian ini, sebagian besar mengalami respon komplet (40,9%) dan parsial(45,5%). Kebanyakan pasien (68,2%) tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping ringan (RTOG Grade 0-2). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada respon terapi dan efek samping antara pasien dengan interval waktu rekurensi < 12 bulan vs ≥ 12 bulan (p=0,544, dan p=1.000). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada respon terapi antara pasien dengan ukuran ≤4 cm vs >4 cm (p=1.000).

**Kesimpulan:** Reradiasi dapat dipertimbangkan sebagai modalitas terapi dalam penatalaksanaan kanker serviks rekuren, dengan respon terapi yang baik dan mayoritas pasien tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping ringan. Tidak ditemukan hubungan antara perbedaan interval waktu penyinaran terhadap respon terapi dan efek samping, serta perbedaan ukuran tumor terhadap respon tumor.

**Background:** Reirradiation as management for recurrent cervical cancer patient remains controversial. This study aims to assess the tumor response and side effects in reirradiation, the effect of time gap between first radiation treatment and recurrence on tumor response and side effects, and to assess the effect of tumor size on tumor response.

**Methods and Materials:** Cohort retrospective study on recurrent cervical cancer patients treated with reirradiation between January 2007 and December 2012 in Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta.

**Result:** There were 22 patients included in this study. Majority of patients had complete response (40,9%) and partial response (45,5%). Most (68,2%) patients had no or mild side effects (grade 0-2 RTOG). No significant difference was found on tumour response and side effect between patients with first radiation treatment and recurrence time gap of <12 months and ≥ 12 months (p=0.5444, and p=1.000). There is no significant difference between patients with tumor size ≤ 4cm vs > 4cm on tumour respons (p=1.000).

**Conclusion:** Reirradiation can be considered as a modality in recurrent cervical cancer management because good tumour response can be achieved and majority of the patients had no or mild side effect. There was no correlation between difference time gap from first radiation treatment on side effects and tumour response, also between tumor size and tumour response.

**Keywords:** Reirradiation, recurrent cervical cancer, tumor response, side effect

Hak Cipta ©2014 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

## Pendahuluan

Modalitas terapi kanker serviks saat ini terdiri dari operasi, radiasi dan kemoradiasi. Namun, dengan terapi yang adekuat sekalipun masih didapatkan kegagalan

terapi. Insiden terjadinya kekambuhan lokal pada stadium dini adalah sekitar 10-20%, dan 40-60% pada stadium lokal lanjut.<sup>1</sup> Beberapa faktor yang membuat prognosis lebih jelek yaitu ukuran tumor yang besar,

metastasis pada kelenjar getah bening, invasi limfovaskuler, stadium yang tinggi, jenis patologi adenokarsinoma, status anemia dan kondisi umum yang jelek. Dan yang berkaitan dengan keadaan saat pengobatan adalah batas sayatan operasi yang tidak bebas, memanjangnya waktu penyinaran dan tidak tersedianya fasilitas brakhiterapi.<sup>2,3,4</sup> Pemilihan terapi pada kasus rekuren tergantung dari perluasan penyakit, terapi primer sebelumnya, keadaan umum pasien, dan komorbiditas yang menyertai. Operasi, kemoterapi dan reradiasi pada daerah pelvik merupakan pilihan terapi yang biasa digunakan disamping modalitas lain yang sedang diteliti lebih lanjut, seperti *cryosurgery* dan *ablasi radiofrequency*.<sup>5</sup> Prognosis keberhasilan terapi setelah rekurensi ditentukan oleh pola kekambuhan, karakteristik penyakit saat kambuh (perluasan, jenis histologi, penjaran ke kelenjar getah bening) dan terapi primer.<sup>6</sup>

Pada beberapa institusi, operasi menjadi pilihan utama dalam penatalaksanaan kasus rekurensi yang sebelumnya telah menjalani radiasi<sup>7</sup>, tetapi hanya sebagian pasien yang dapat dilakukan operasi, dikarenakan beberapa hal seperti adanya komorbid atau kontraindikasi operasi, lokasi pada dinding pelvis lateral atau kedekatan dengan pembuluh darah.<sup>8</sup> Sementara itu, reradiasi masih menimbulkan kekhawatiran terhadap kemungkinan efek samping yang terjadi karena pertimbangan dosis toleransi pada jaringan normal. Melewati dosis toleransi pada jaringan normal akan mengakibatkan efek samping berat bahkan kemungkinan kematian pada beberapa kasus.<sup>9</sup> Akan tetapi angka kesintasan 2 tahun dengan reradiasi dapat mencapai 53,6%<sup>10</sup>, pada studi lain angka kesintasan 5 tahun pada tumor yang terbatas pada serviks dan vagina adalah 20,8%.<sup>7</sup>

Beberapa faktor yang menentukan keamanan dan efektifitas reradiasi adalah jenis pengobatan sebelumnya, dosis toleransi akibat radiasi sebelumnya, dan interval terjadinya rekurensi.<sup>5</sup> Selain itu ukuran dan lokasi tumor pada saat rekuren juga merupakan faktor prognostik yang penting.<sup>7</sup> Karena itu, pemilihan terapi ulang untuk mengurangi keluhan-keluhan atau memperbaiki prognosis sangat penting dan merupakan suatu isu penatalaksanaan yang cukup menantang.<sup>11</sup>

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai respon terapi reradiasi dan efek samping akut maupun lanjut pada pasien kanker serviks rekuren yang menjalani reradiasi, menilai pengaruh interval waktu terjadinya

rekurensi dengan radiasi yang pertama terhadap respon terapi dan efek samping serta menilai pengaruh ukuran tumor terhadap respon terapi reradiasi.

## Metode dan Material

Penelitian ini merupakan studi retrospektif kohort tanpa pembandingan untuk mengetahui respon terapi, efek samping pada kasus kanker serviks rekuren yang menjalani reradiasi, dan menilai pengaruh interval waktu terjadinya rekurensi dengan radiasi pertama terhadap respon terapi dan efek samping, serta pengaruh ukuran tumor terhadap respon terapi.

Penelitian dilakukan di Departemen Radioterapi RSUPN. Cipto Mangunkusumo. Populasi target adalah seluruh pasien kanker serviks rekuren. Dengan populasi terjangkau adalah pasien kanker serviks rekurens yang mendapatkan reradiasi di Departemen Radioterapi RSUPN Cipto Mangunkusumo sejak Januari 2007 sampai dengan Desember 2012. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara total sampling terhadap subyek yang memenuhi kriteria penilaian, dan diperoleh sebanyak 22 subjek penelitian.

### 1. Kriteria inklusi dan eksklusi

#### a. Kriteria Inklusi

Kasus kanker serviks rekuren yang ditentukan melalui pemeriksaan klinis dan atau patologi anatomi yang menjalani reradiasi pada daerah yang sebelumnya termasuk dalam lapangan radiasi. Kasus rekuren yang ditemukan lebih dari 6 bulan pasca radiasi pertama

#### b. Kriteria Eksklusi

Radiasi di daerah yang berbeda dari radiasi sebelumnya. Data rekam medis tidak dapat ditelusuri

### 2. Variabel penelitian

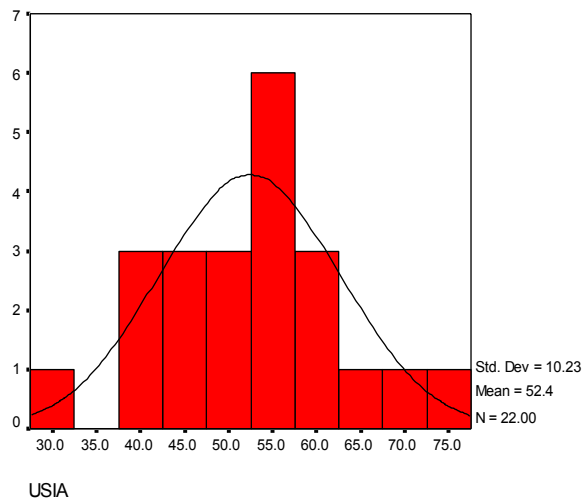
Variabel bebas (independen): ukuran tumor rekuren, interval waktu radiasi terakhir dengan munculnya rekurensi.

Variabel terikat (dependen): respon terapi reradiasi dan efek samping reradiasi.

### 3. Analisa data

Data yang diperoleh diedit, dikoding dan dientri menjadi data komputer menggunakan program SPSS *for windows* 13.0. Analisa deskriptif melihat karakteristik klinis berupa distribusi

frekuensi. Analisa bivariat digunakan untuk melihat hubungan antara interval waktu terjadinya rekurensi dengan repon terapi dan efek samping, serta hubungan antara ukuran tumor dengan respon terapi, kemudian perbedaannya ditentukan dengan menggunakan uji *log rank*. Batas kemaknaan yang digunakan adalah 0,05, sehingga nilai jika  $p < 0,05$  maka terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik.

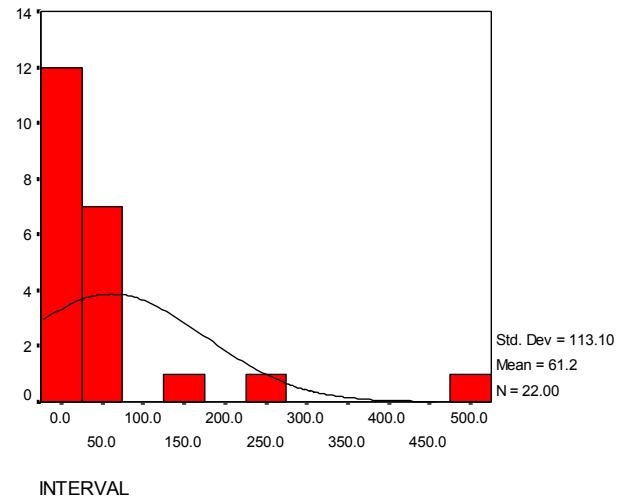


A

## Hasil dan Pembahasan

### 1. Karakteristik Pasien

Usia pasien kanker serviks rekuren yang menjalani reradiasi berkisar antara 31 – 74 tahun dengan rerata  $52,4 \pm 10,2$ . Berdasarkan ukuran tumor pada saat rekuren, 19 pasien (86,4%) berukuran  $\leq 4$  cm dan 3 pasien (13,6 %) berukuran  $> 4$  cm. Interval waktu antara



B

Gambar 1. Histogram umur subyek (a); dan Interval Waktu Terjadinya Rekurensi (b)

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik subyek	Jumlah	Persen
<b>Kelompok umur</b>		
< 50 thn	8	36.4
≥50 thn	14	63.6
<b>Stadium tumor awal</b>		
Stad I-b	1	4.5
Stad II-a	3	13.6
Stad II-b	11	50.0
Stad III-b	7	31.8
<b>Ukuran Tumor</b>		
<b>Sebelum Radiasi Awal</b>		
≤4 cm	8	36.4
>4cm	14	63.6
<b>Histopatologi awal</b>		
KSS	14	63.6
Adenokarsinoma	5	22.7
Adenoskuamosa	2	9.1
Lain-lain	1	4.5
<b>Riwayat radiasi awal</b>		
Radiasi	8	36.4
Kemoradiasi	14	63.6
<b>Jenis radiasi awal</b>		
Whole Pelvis (WP)	4	18.2
WP + Brakiterapi	18	81.8
<b>Teknik radiasi awal</b>		
2D AP PA	17	77.3
Box System	4	18.2
3D CRT	1	4.5

Karakteristik subyek	Jumlah	Persen
<b>Diagnosa rekurensi</b>		
Klinis	1	4.5
Imajing	4	18.2
Biopsi	2	9.1
Biopsi+Imajing	15	68.2
<b>Ukuran tumor (saat rekuren)</b>		
< 4 cm	19	86.4
> 4 cm	3	13.6
<b>Lokasi rekurensi</b>		
Serviks	15	68.2
Vagina	2	9.1
Lain-lain	5	22.7
<b>Interval waktu rekurensi</b>		
< 12 bln	3	13.6
≥ 12 bln	19	86.4
<b>Teknik reradiasi</b>		
2D AP PA	6	27.3
Box	3	13.6
3D CRT	10	45.5
Brakhiterapi	3	13.6
<b>Dosis reradiasi</b>		
≤ 40 Gy	8	36.4
50 Gy	8	36.4
> 50 Gy	6	27.3



radiasi terakhir dengan munculnya rekurensi berkisar dari 8 -504 bulan (median : 21 bulan). Karakteristik pasien secara keseluruhan diringkas pada Tabel 1 dan Gambar 1.

2. Respon terapi reradiasi pada kanker serviks rekuren  
Dari 22 pasien, didapatkan respon komplet pada 9 pasien (40,9 %), respon parsial 10 pasien (45,5 %), respon stabil 1 pasien (4,5 %), dan tumor progresif 2 pasien (9,1 %). Mengingat kasus ini adalah kasus rekuren, jumlah pasien yang mengalami respon komplet dan parsial cukup baik. Pada penelitian di Korea yang dilaporkan Kim et al. juga didapatkan kontrol lokal yang tinggi pada saat selesai radiasi yaitu sebanyak 14 dari 18 pasien(78%)<sup>10</sup>. Jika melihat data dari penelitian yang dilaporkan Kim et al. dan dari penelitian ini, tentunya terapi reradiasi dapat dipertimbangkan sebagai terapi pada pasien dengan kanker serviks rekuren karena dapat memberikan respon atau kontrol lokal yang cukup baik (Tabel 2).

Tabel.2 Respon Terapi Reradiasi

Respons	Jumlah	Persen
Komplet	9	40.9
Parsial	10	45.5
Stabil	1	4.5
Progresif	2	9.1
Jumlah	22	100.0

3. Hubungan respon terapi dengan variabel reradiasi  
Pada penelitian ini tidak dijumpai hubungan antara respon terapi reradiasi dengan beberapa variabel seperti interval rekurensi, lokasi rekurensi, ukuran tumor saat rekuren dan dosis reradiasi (tabel 3).

4. Pengaruh Ukuran Tumor terhadap Respon Terapi  
Wang et al. menemukan perbedaan yang signifikan pada kontrol lokal dan survival pada tumor dengan diameter < 4 cm (32/37, 86.5%) vs > 4 cm (4/15, 26.6%).<sup>12</sup> Tetapi pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara ukuran tumor ( $\leq 4$  cm vs  $>4$  cm) dengan respon terapi. Hal ini mungkin karena jumlah sampel yang kecil (19 pasien dengan ukuran tumor  $\leq 4$  cm dan 3 pasien dengan ukuran tumor  $>4$  cm). Pada penelitian ini, respon komplet ditemukan pada 8/19 (42.1%) pada ukuran tumor  $\leq 4$  cm dan hanya 1 dari 3 pasien (33,3%) pada ukuran tumor  $>4$  cm.

Walaupun secara statistik tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara ukuran tumor dengan respon terapi reradiasi, tetapi terdapat kecenderungan klinis respon terapi pada tumor dengan ukuran  $\leq 4$  cm lebih baik. Pada pasien dengan ukuran tumor  $\leq 4$ cm yaitu 8 dari 19 pasien (42,1%) mengalami respon komplet sedangkan pada pasien dengan ukuran tumor  $>4$  cm hanya 1 dari 3 pasien (33,3 %). Dibutuhkan jumlah sampel yang lebih besar pada masing-masing grup untuk melihat apakah semakin kecil ukuran tumor semakin baik pula respon reradiasi.

Tabel 3. Hubungan Respon Terapi Reradiasi dengan Beberapa Variabel

	Respon Komplet n (%)	Respon Inkomplet n (%)	p
Interval rekurensi			
< 12 bln	2(66,7%)	1(33,3%)	0.544
$\geq 12$ bln	7(36,8%)	12(63,2%)	
Lokasi rekurensi			
Serviks	6(40%)	9(60%)	1.000
Vagina/Lain	3(42,9%)	4(57,1%)	
Skor KPS			
90 – 100	9(45%)	11(55%)	0.494
70 – 80	0(0%)	2(100%)	
Histopatologi rekurensi			
KSS	6(42,9%)	8(57,1%)	0.749
Adenokarsinoma	1(16,7%)	3(83,3%)	
Lainnya	2(50%)	2(50%)	
Ukuran rekurensi			
$\leq 4$ cm	8(42,1%)	11(57,9%)	1.000
$> 4$ cm	1(33,3%)	2(66,7%)	
Cakupan lapangan			
WP/ WP + BT	4(57,1%)	3(42,9%)	0.376
Small Pelvis/BT	5(33,3%)	10(66,7%)	
Teknik radiasi			
2D AP PA	1(16,7%)	5(53,3%)	0.333
3D CRT/BT	8(50,0%)	8(50,0%)	
Dosis radiasi			
$\leq 40$ Gy	4(50%)	4(50%)	0.662
$\geq 50$ Gy	5(35,7%)	9(64,3%)	

#### 4. Efek samping reradiasi

Efek samping akut dikelompokkan menjadi dua, yaitu: tidak ada efek samping akut atau ringan (RTOG grade 0 -2) dan efek samping akut berat (RTOG grade 3-4), dan efek samping lanjut juga dikelompokkan menjadi dua, yaitu tidak ada efek samping lanjut atau ringan (RTOG grade 0-2) dan efek samping lanjut yang berat (grade 3-4).

Sebaran efek samping pada subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 4. Secara keseluruhan, dijumpai 15

pasien (68,2%) yang tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping ringan, dan 7 pasien (31,8%) yang mengalami efek samping berat. Sehingga dapat dikatakan, mayoritas pasien tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping akut dan lanjut yang ringan. Pada penelitian lain, seperti yang dilaporkan oleh Kim et al., dijumpai efek samping berat gastrointestinal dan genitourinaria pada 6 dari 18 pasien, seperti perdarahan dari rektum pada 2 pasien, *bowel obstruction* 2 pasien dan sistitis radiasi 2 orang.<sup>10</sup> Data ini menunjukkan bahwa efek samping yang berat pada beberapa pasien memang dapat terjadi, tetapi jika dilihat persentasenya masih lebih banyak yang mengalami efek samping yang ringan, seperti juga terlihat pada penelitian ini.

Tabel 4. Sebaran Efek Samping Akut dan Lanjut Reradiasi

	Jumlah	Persen
Efek samping akut		
gastro intestinal	7	31.8
Grade 0	3	13.6
Grade 1	8	36.4
Grade 2	1	4.5
Grade 3	3	13.6
Efek samping lanjut		
gastro intestinal	4	18.2
Grade 0	9	40.9
Grade 1	3	13.6
Grade 2	2	9.1
Grade 3	4	18.2
Grade 4		
Efek samping akut genitourinarius	8	36.4
Grade 0	7	31.8
Grade 1	5	22.7
Grade 2	2	9.1
Efek samping lanjut vesika urinaria	11	50.0
Grade 0	10	45.5
Grade 1	1	4.5
Grade 2		

Hubungan efek samping reradiasi dengan variabel reradiasi

#### a. Efek samping akut Gastrointestinal

Hubungan antara beberapa variabel dengan munculnya efek samping akut gastrointestinal tidak ditemukan secara bermakna, kecuali pada skor KPS

( $p=0.026$ ) dan teknik radiasi ( $p=0,046$ ), seperti dapat dilihat pada Tabel 5. Hal ini menunjukkan status performans yang baik merupakan salah satu faktor yang menentukan apakah seorang pasien merupakan kandidat yang baik untuk reradiasi.<sup>13</sup> Dengan status performans yang baik akan memungkinkan pasien lebih dapat mentoleransi efek samping.

#### b. Efek samping lanjut gastrointestinal

Pada efek samping lanjut gastrointestinal hanya ditemukan hubungan yang bermakna pada variabel teknik radiasi ( $p=0,025$ ). Sedang pada variabel-variabel lain tidak ditemukan hubungan yang bermakna (Tabel 6). Dijumpainya hubungan antara teknik radiasi dengan efek samping akut gastrointestinal ( $p=0.046$ ) dan efek samping lanjut gastrointestinal ( $p=0,025$ ) menunjukkan bahwa teknik radiasi yang lebih konformal (Box System/3D CRT/Brakhiterapi) dapat meminimalisir efek samping akut dan lanjut terutama pada gastrointestinal jika dibandingkan dengan teknik 2D AP PA. Dearnaley et al. dalam penelitian *randomized control trial* telah membandingkan penggunaan 3DCRT dengan radioterapi 2D pada radiasi primer kanker prostat. Penelitian tersebut menunjukkan keunggulan 3DCRT, radioterapi konformal menurunkan insiden proktitis dan perdarahan dari rektal secara signifikan dibandingkan dengan radioterapi konvensional.<sup>14</sup>

#### c. Efek samping akut genitourinaria

Pada efek samping akut genitourinaria juga tidak dijumpai hubungan yang bermakna dengan beberapa variabel seperti interval rekurensi, lokasi rekurensi, ukuran tumor saat rekuren, teknik radiasi dan dosis reradiasi (Tabel 7). Hanya dijumpai hubungan antara skor KPS dengan efek samping akut genitourinaria ( $p=0.004$ ). Pada skor KPS 90-100, seluruh pasien dijumpai dalam kelompok yang tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping akut genitourinaria ringan (20 pasien) dan tidak dijumpai yang mengalami efek samping berat. Sedangkan pada skor KPS 70-80, seluruh pasien dijumpai dengan efek samping akut berat genitourinaria (2 pasien).

#### d. Efek samping lanjut vesika urinaria

Untuk efek samping lanjut pada vesika urinaria tidak ditemukan efek samping berat pada seluruh pasien. Semua pasien (24 pasien) dijumpai pada kelompok yang tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping ringan (Tabel 8).

Tabel 5. Hubungan efek samping akut gastrointestinal dengan variabel reradiasi

	Efek samping		Nilai p
	Ringan	Berat	
Interval rekurensi			
< 12 bln	3 (100%)	0 (0%)	1.000
≥ 12 bln	15 (78,9%)	4 (21,1%)	
Lokasi rekurensi			
Serviks	12 (80%)	3 (20%)	1.000
Vagina/Lain	6 (85,7%)	1(14,3%)	
Skor KPS			
90 – 100	18 (90%)	2 (10%)	0.026
70 – 80	0 (0%)	2 (100%)	
Ukuran rekurensi			
≤ 4 cm	15 (78,9%)	4 (21,1%)	1.000
> 4 cm	3 (100%)	0 (0%)	
Jenis radiasi			
WP / WP + Brakhiterapi	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0.565
Small Pelvis/Brakhi	13 (86,7%)	2 (13,3%)	
Teknik radiasi			
2D AP PA	3 (50%)	3 (50%)	0.046
Box System/3D CRT/BT	15 (93,8%)	1 (6,2%)	
Dosis radiasi			
≤ 40 Gy	6 (75%)	2 (25%)	0.602
≥50 Gy	12 (85,7%)	2 (14,3%)	

Tabel 6. Hubungan efek samping lanjut gastrointestinal dengan variabel reradiasi

	Efek samping		Nilai p
	Ringan	Berat	
Interval rekurensi			
< 12 bln	2(66,7%)	1(33,3%)	1.000
≥12 bln	14(73,7%)	5(26,3%)	
Lokasi rekurensi			
Serviks	12(80%)	3(20%)	0.334
Vagina/Lain	4(57,1%)	3(42,9%)	
Skor KPS			
90 – 100	15(75%)	5(25%)	0.481
70 – 80	1(50%)	1(50%)	
Ukuran rekurensi			
≤ 4 cm	13(68,4%)	6(31,6%)	0.532
> 4 cm	3(100%)	0(0%)	
Cakupan radiasi			
WP/ WP + Brakhiterapi	4(57,1%)	3(42,9%)	0.334
Small Pelvis/Brakhiterapi	12(80%)	3(20%)	
Teknik radiasi			
2D AP PA	2(33,3%)	4(66,7%)	0.025
Box System/3D CRT/BT	14(87,5%)	2(12,5%)	
Dosis radiasi			
≤ 40 Gy	6(75%)	2(25%)	1.000
≥50 Gy	10(71,4%)	4(28,6%)	

Tabel 7. Hubungan efek samping akut genitourinarius dengan variabel reradiasi

	Efek samping		Nilai p
	Ringan	Berat	
Interval rekurensi			
< 12 bln	3(100%)	0(0%)	1.000
≥12 bln	17(89,5%)	2(10,5%)	
Lokasi rekurensi			
Serviks	14(93,3%)	1(6,7%)	1.000
Vagina/Lain	6(85,7%)	1(14,3%)	
Skor KPS			
90 – 100	20(100%)	0(0%)	0.004
70 – 80	0(0%)	2(100%)	
Ukuran rekurensi			
≤ 4 cm	17(89,5%)	2(10,5%)	1.000
> 4 cm	3(100%)	0(0%)	
Cakupan radiasi			
WP / WP + Brakhiterapi	6(85,7%)	1(14,3%)	1.000
Small pelvis/Brakhiterapi	14(93,3%)	1(6,7%)	
Teknik radiasi			
2D AP PA	5(83,3%)	1(16,7%)	
Box System/3D CRT/BT	15(93,8%)	1(6,25%)	0.481
Dosis radiasi			
≤ 40 Gy	7(87,5%)	1(12,5%)	1.000
≥50 Gy	13(92,9%)	1(7,1%)	

Tabel 8. Hubungan efek samping lanjut vesika urinaria dengan variabel reradiasi

	Efek samping	
	Ringan	Berat
Interval rekurensi		
< 12 bln	3	0
≥12 bln	19	0
Lokasi rekurensi		
Serviks	15	0
Vagina/Lain-lain	7	0
Skor KPS		
90 – 100	20	0
70 – 80	2	0
Ukuran rekurensi		
≤ 4 cm	19	0
>4 cm	3	0
Cakupan radiasi		
WP/WP+Brakhiterapi	7	0
Small Pelvis/BT	15	0
Tehnik radiasi		
2D AP PA	6	0
Box/3D CRT/BT	16	0
Dosis radiasi		
≤ 40 Gy	8	0
≥50 Gy	14	0

6. Pengaruh interval waktu rekurensi terhadap respon terapi dan efek samping

Interval waktu antara radiasi terakhir dengan rekurensi merupakan suatu faktor prediktor untuk toleransi yang baik terhadap reradiasi.<sup>7</sup> Tetapi belum ada penelitian yang menunjukkan pada interval waktu berapa yang menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap respon terapi dan efek samping.

Pada penelitian ini hanya terdapat 3 pasien yang interval waktu terjadinya rekurensi < 12 bulan yaitu 8, 9 dan 11 bulan, dan tidak dijumpai adanya hubungan antara interval rekurensi dengan respon terapi dan efek samping. Penelitian oleh Kim et al. juga tidak menemukan hubungan yang signifikan antara interval waktu rekurensi dengan efek samping.<sup>10</sup> Disamping sampel yang kecil (hanya 3 pasien yang < 12 bulan), interval waktu rekurensi yang lebih pendek lagi mungkin akan menunjukkan perbedaan pada respon terapi dan efek samping. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk melihat hubungan antara interval waktu rekurensi ini dengan respon terapi dan efek samping.

## Kesimpulan

Pada penelitian ini, sebanyak 9 pasien (40,9%) mengalami respon komplet, 10 pasien (45,5%) respon parsial, 1 pasien (4,5%) respon stabil dan 2 pasien (9,1%) tumor progresif. Secara keseluruhan dijumpai 15 pasien (68,2%) yang tidak mengalami atau mengalami efek samping ringan (RTOG grade 0-2), dan 7 pasien (31,8%) yang mengalami efek samping berat (RTOG grade 3-4) pada gastrointestinal atau genitourinaria baik akut maupun lanjut. Dijumpai pasien dengan efek samping akut gastrointestinal berat pada 4 pasien (18,1%), efek samping lanjut gastrointestinal berat pada 6 pasien (27,3%), 2 pasien (9,1%) dengan efek samping akut genitourinaria berat, dan tidak dijumpai pasien dengan efek samping lanjut vesika urinaria berat.

Tidak ditemukan hubungan antara perbedaan interval waktu terjadinya rekurensi < 12 bulan dengan  $\geq$  12 bulan terhadap respon terapi dan efek samping. Tidak ditemukan hubungan antara perbedaan ukuran tumor  $\leq$  4 cm dengan > 4 cm terhadap respon terapi. Tetapi dijumpai kecenderungan klinis ukuran tumor  $\leq$  4 cm respon terapinya lebih baik (8 dari 19 pasien mengalami respon komplet).

Skor KPS pada saat reradiasi berhubungan signifikan dengan efek samping akut gastrointestinal dan genitourinaria. Pasien dengan skor KPS 70-80 mengalami efek samping akut gastrointestinal dan genitourinaria yang lebih berat dibandingkan pasien dengan skor KPS 90-100. Penggunaan teknik 2D AP PA menimbulkan efek samping akut dan lanjut gastrointestinal yang lebih berat jika dibandingkan dengan penggunaan teknik yang lebih konformal (*box system* atau 3DCRT).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Annual Report FIGO, 1998.
2. Mayr NA, Junior WS, Gaffney DK. Cervical Cancer. In: Lu JJ, Brady LW, editors. Decision Making in Radiation Oncology Volume 2. London New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011: 661-701.
3. Mutyala S, Wolfson AH. Cervical Cancer. In; Lu JJ, Brady LW, editors. Radiation Oncology An Evidence-Based Approach. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008: 357-368.
4. Hanna L, Adams M. Cervix. In: Hanna L, Crosby T, Macbeth F, editors. Practical Clinical Oncology. New York: Cambridge University Press. 2008: 278-288.
5. Josep KJ, Al-Mandhari Z, Pervez N, Parliament M, Wu J, Ghosh S, et al. Reirradiation after radical radiation therapy: a survey of patterns of practice among canadian radiation oncologists. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2008;72 (5):1523-1529.
6. Lai C. Management of recurrent cervical cancer. Chang Gung Med J 2004;27(10):711-717.
7. Panek G. Reirradiation of late local recurrence of carcinoma of the cervix after primary radiotherapy. Nowotwory Journal of Oncology 2001;51(3):502-505.
8. Dewas S, Bibault JE, Mirabel X, Nickers P, Castelain B, Lacomberie T, et al. Robotic image guided reirradiation of lateral pelvic recurrences: preliminary results. Radiation Oncology 2011;(6):77.
9. Abusaris H, Storchi PRM, Brandwijk RP, Nuyttens JJ. Second re-irradiation: efficacy, dose and toxicity in patients who received three course of radiotherapy with overlapping fields. Radiother Oncol 2011;99(2): 235-239.
10. Kim J, Choi TJ, Kim BK. Reirradiation in recurrent cervical cancer following definite radiation therapy. J. Korean Soc Ther Radiol Oncol 2001;19(3): 230-236.

11. Martinez FJA, Mateu JMM, Macia RC. The usefulness of reirradiation in the treatment of pelvic recurrence of rectal and gynaecological tumours. *Oncologia* 2006; 29(10): 405-411.
12. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith T. Adenocarcinoma as an independent risk factor for recurrence with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 59:38-44.
13. Morgia M, Walsh L, Milosevic M, Levin W, Fyles A. Gynecological Malignancies. In: Nieder C, Langendijk JA, editors. *Re-Irradiation: New Frontiers*. London New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011: 171-181.
14. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer : a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9149):267-272



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Tinjauan Pustaka

### BRAKHITERAPI NASOFARING

Isnaniah Hasan, Irwan Ramli

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

#### Abstrak / Abstract

#### Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Mei 2014
- Disetujui Mei 2014

Alamat Korespondensi:

dr. Isnaniah Hasan

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

E mail: hasanisnaniah@gmail.com

Kanker nasofaring adalah keganasan pada epitel nasofaring yang kejadiannya cukup tinggi di daerah Asia dan memiliki potensi kuratif dengan pengobatan radiasi, baik radiasi eksterna maupun brakhiterapi. Letak nasofaring yang berdekatan dengan basis kranii menyebabkan sulitnya tindakan operasi sehingga terapi dengan brakhiterapi akan memberikan keuntungan karena menempatkan sumber radiasi sangat dekat dengan target radiasi sehingga memungkinkan kecilnya volume jaringan normal yang akan diradiasi, dengan dosis yang sangat tinggi pada kanker dan dosis yang cukup pada batas antara kanker dan jaringan normal. Terdapat 3 kategori brakhiterapi, yaitu Brakhiterapi laju dosis rendah atau *low dose rate* (LDR), dosis menengah atau *medium dose rate* (MDR), dan dosis tinggi atau *high dose rate* (HDR) yang pemberiannya harus dengan menggunakan *remote afterloader*. Ada beberapa macam teknik brakhiterapi yang dilakukan, yaitu: teknik cetakan, teknik Massachusetts, implant interstitial permanen transnasal, dan teknik Rotterdam yang dilakukan di departemen radioterapi RSCM.<sup>6</sup>

**Kata kunci** : Kanker nasofaring, brakhiterapi, LDR, MDR, HDR

*Nasopharyngeal cancer is a malignancy of the epithelium of the nasopharynx, the prevalence is high in Asia regions but fortunately it has a high potential to be cured with external radiation or brachytherapy. Being anatomically close to the base of skull makes it difficult to perform surgery, in which brachytherapy would give certain advantage in therapy as by putting the radiation source as close as possible to the target would enable delivering highest radiation dose to malignant tissues and spare normal tissues from radiation. Brachytherapy is classified into 3 categories : Low dose rate, Medium dose rate, and High dose rate, in the latter remote afterloader is needed. 1) There are many brachytherapy techniques that could be used in nasopharyngeal cancer, such as : the printing technique, the Massachusetts technique, Transnasal Permanent Interstitial Implant, and the Rotterdam technique which is commonly used at the Radiotherapy Departement in Cipto Mangunkusumo Hospital.*

**Keywords:** *nasopharyngeal cancer, brachytherapy, LDR, MDR, HDR,*

Hak Cipta ©2014 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

## Pendahuluan

Kanker nasofaring (KNF) adalah keganasan pada epitel nasofaring dan termasuk jenis kanker dengan frekuensi kejadian yang cukup tinggi, terutama di Asia, dan memiliki potensi kuratif dengan pengobatan radioterapi.<sup>1-3</sup> Radioterapi merupakan salah satu modalitas standar pengobatan kanker nasofaring. Terdapat beberapa teknik radiasi eksterna, baik teknik konvensional maupun modern seperti 3DCRT dan IMRT. Perkembangan teknik radiasi bertujuan untuk memberikan dosis radiasi maksimal pada tumor, namun minimal pada jaringan sehat disekitar tumor, sehingga

efek samping menjadi minimal. Pengobatan kanker nasofaring dengan radiasi eksterna ditujukan untuk kontrol lokoregional tumor. Brakhiterapi diindikasikan pada beberapa kasus sebagai *booster* atau terapi *recurrent* tumor.

## Epidemiologi

KNF sangat tinggi frekuensi kejadiannya di provinsi cina selatan, dengan tingkat insiden 20/100.000 penduduk. Sebaliknya penyakit ini relatif jarang terjadi di belanda dengan insiden 1 per 100.000 penduduk.<sup>1</sup>

Faktor resiko KNF yaitu *Epstein Barr virus* (EBV), ras, usia, genetik, jenis kelamin, paparan karsinogenik, paparan zat kimia, merokok dan alkohol. KNF tidak berkeratin sangat berhubungan dengan *Epstein Barr virus* (EBV). Faktor resiko meningkat 4 sampai 10 kali lebih besar pada orang yang memiliki keluarga menderita KNF, paparan karsinogenik dalam makanan seperti *nitrosamine volatile* dalam ikan asin yang diawetkan dan paparan bahan kimia industri seperti formaldehid. Sedangkan merokok dan alkohol berhubungan dengan KNF berkeratin.

Populasi resiko tinggi yaitu Cina, Asia Tenggara, Maroko dan penduduk Eskimo. Populasi resiko rendah yaitu pada ras kulit putih, kulit hitam dan india. Insiden KNF meningkat setelah usia 30 tahun dan mencapai puncak pada usia 40 sampai 60 tahun, kemudian insiden KNF menurun setelahnya. Kejadian pada laki laki umumnya dua sampai tiga kali lipat lebih besar dibanding wanita. Insiden tertinggi pada usia 15 sampai 25 tahun dan usia 50 sampai 59 tahun.<sup>4-6</sup>

### Anatomi Nasofaring

Nasofaring terletak di *midline*, berbentuk rongga kuboid, terletak di posterior rongga hidung dan berbataasan dengan *base of skull*, mengandung banyak kelenjar getah bening dan dikelilingi oleh jaringan sehat. Di bagian lateral, lokasinya sangat dekat dengan ruang parafaring yang mengandung nervus kranial IX-XII. Nasofaring berhubungan langsung dengan *fossa cranii medial* melalui foramen laserum, sehingga rute anatomi ini dapat menyebabkan sel-sel KNF merusak struktur di daerah parasellar, seperti saraf kranial I – VIII, telinga dalam dan arteri carotis. Sekitar 80 % pasien terjadi limfadenopati saat terdiagnosis.<sup>1</sup> Kelenjar getah bening leher yang mengalami resiko tinggi metastasis pada KNF yaitu KGB retrofaring, level II,III,IV dan V. Level IB tidak dimasukkan ke dalam target radiasi jika kelenjar getah bening leher tidak terlibat.<sup>4</sup>

### Patologi Kanker Nasofaring

Klasifikasi patologi KNF Menurut WHO, terdiri dari :

- Karsinoma sel skuamosa berkeratin (WHO tipe 1). Sel berdiferensiasi baik dan membentuk keratin.
- Karsinoma sel tidak berkeratin, berdiferensiasi (WHO tipe 2). Diferensiasi selnya bervariasi, tetapi tidak membentuk keratin.

- Karsinoma sel skuamosa, tidak berdiferensiasi (WHO tipe 3). Jenis ini terdiri dari sel-sel tidak berdiferensiasi dan juga tidak membentuk keratin.

Tipe 2 dan 3 terkait dengan infeksi virus Epstein Barr (EBV) dan memiliki prognosis yang lebih baik daripada tipe 1. Tipe 3 ditandai oleh *lymphoepithelioma* karena infiltrasi tumor ke limfosit.<sup>2,7-8</sup>

### Penyebaran Kanker Nasofaring

Penyebaran kanker nasofaring terjadi secara lokal, regional/limfatik dan hematogen. Penyebaran lokal yaitu tumor cenderung menyebar melalui submukosa. Ke arah anterior, KNF menyebar ke rongga hidung dan melalui foramen sfenopalatina ke fossa pterygopalatina. Ke arah posterior, tumor menginfiltrasi *retropharyngeal space* dan otot *prevertebrae*, serta pada stadium lanjut akan merusak tulang belakang dan sumsum tulang belakang. Ke arah superior, tumor mengerosi dasar tengkorak, sinus sfenoid, dan klivus, atau melalui foramen laserum yang berada di atas *fossa rosenmuller* ke dalam sunus kavernosus dan fossa kranii media, melalui foramen ovale ke fossa kranii media, tulang temporal pars petrosus dan sinus kavernosus. Ke lateral, tumor menyebar ke *parapharyngeal space*, kemudian menginvasi otot levator dan tensor veli palatina. Ke inferior, KNF menyebar sepanjang submukosa ke orofaring.

Penyebaran ke kelenjar getah bening(KGB) terjadi pada 90% KNF dan 50% terjadi pada bilateral KGB leher. Level II KGB leher dan retrofaring adalah penyebaran KGB pertama kemudian menyebar ke kranio-kaudal. Penyebaran ke KGB mediastinum dapat terjadi pada pasien dengan KGB supraklavikula positif.

Penyebaran secara hematogen atau metastasis jauh biasanya terjadi setelah penyebaran ke KGB. Lokasi tersering yaitu tulang, khususnya tulang belakang torakolumbal. Lokasi metastasis jauh lainnya yaitu paru, liver dan mediastinum superior.<sup>7</sup>

### Stadium Kanker Nasofaring

Sistem penentuan stadium TNM Edisi ke 7 menurut The American Joint Committee On Cancer (AJCC) yang dapat dilihat pada tabel 1.



Tabel 1. *Staging* KNF berdasarkan AJCC 2010

<b>Kategori T (tumor)</b>	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tumor terbatas pada nasofaring, atau tumor meluas ke orofaring dan/atau meluas ke orofaring dan atau rongga hidung tanpa perluasan ke para-
T2	Tumor meluas ke parafaring
T3	Tumor melibatkan struktur tulang dari dasar tengkorak dan atau sinus paranasal
T4	Tumor meluas ke intrakranial dan atau melibatkan nervus kranial, hipofaring, orbita, atau perluasan ke fossa infratemporal/masticator space
<b>Kategori N (node/kelenjar getah bening)</b>	
Nx	KGB regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis ke KGB regional
N1	Unilateral, metastasis pada KGB cervical, ukuran terbesar $\leq 6$ cm, diatas fossa supraclavikula, dan/atau unilateral/bilateral, KGB retrofaring, ukuran terbesar $\leq 6$ cm
N2	Metastasis bilateral KGB cervical, ukuran terbesar $\leq 6$ cm, diatas fossa supraclavikula
N3a	Metastasis KGB dengan ukuran $> 6$ cm
N3b	Metastasis KGB di fossa supraclavikula
<b>Kategori M (metastasis)</b>	
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Metastasis jauh

### Radioterapi pada Kanker Nasofaring

Secara umum pengobatan kanker adalah kombinasi antara operasi, kemoterapi dan radiasi. Namun kondisi lokasi nasofaring yang berbatasan dengan basis kranii menyulitkan tindakan operasi.

Radioterapi adalah pengobatan standar terhadap pengobatan karsinoma nasofaring khususnya stadium awal. Radiasi eksternal dengan teknik konvensional dapat mencapai lokal kontrol 70 % dan 90 % untuk KNF T1 – T2. Tercapainya lokal kontrol tetap menjadi tujuan paling penting dalam terapi definitif KNF. Banyaknya struktur penting di sekitar nasofaring yang mendapat dosis radiasi perlu mendapat pertimbangan.<sup>10</sup>

Brakhiterapi berasal dari bahasa Yunani, yang berarti terapi jarak dekat. Keuntungan brakhiterapi karena

menempatkan sumber radiasi sangat dekat dengan target radiasi. Penempatan sumber radiasi tersebut memungkinkan kecilnya volume jaringan normal yang akan diradiasi, dengan dosis yang sangat tinggi pada kanker dan dosis yang cukup pada batas antara kanker dan jaringan normal. Pemilihan titik preskripsi dan permukaan isodosis yang tepat sangat penting untuk mencapai rasio terbaik antara kanker dan jaringan normal di sekitarnya.<sup>11</sup>

Menurut *International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 38*, terdapat tiga kategori brakhiterapi berdasarkan *dose rate*, yaitu:<sup>11</sup>

- Brakhiterapi laju dosis rendah atau *Low dose rate (LDR)*, memiliki laju dosis 0,4 – 2 Gy/jam.
- Brakhiterapi laju dosis menengah atau *Medium dose rate (MDR)*, memiliki laju dosis 2-12 Gy/jam.
- Brakhiterapi laju dosis tinggi atau *High dose rate (HDR)*, memiliki laju dosis lebih dari 12 Gy/jam, dan pemberiannya harus dengan menggunakan remote afterloader.

*Remote afterloader (RAL)* adalah sistem berbasis komputer yang mentranspor sumber radioaktif dari tempat aman dan terlindung ke dalam aplikator yang telah ditempatkan di dalam tubuh pasien. Setelah proses radiasi selesai, sumber radiasi ditarik kembali ke tempat yang aman. Iridium-192 saat ini digunakan pada hampir semua RAL HDR. Iridium-192 memiliki waktu paruh 74 hari. *Source* harus diganti setiap 3 bulan untuk menjaga efek radiobiologi HDR.<sup>4</sup>

### Keuntungan dan Kelemahan HDR dibandingkan LDR

Keuntungan HDR jika dibandingkan dengan LDR, yaitu pada HDR optimasi *source* terkontrol dengan sangat baik, dari posisi *source* ke volume target. *Dwell times* dapat diatur dengan *inverse planning*. Dosis yang diinginkan pada beberapa lokasi dapat diatur dengan menghitung *dwell times* yang paling sesuai dengan spesifikasi dosis, immobilisasi dan stabilitas. Waktu terapi HDR yang relatif singkat memungkinkan aplikator intrakavitari lebih stabil, dengan demikian dosis target volume lebih konformal. Pengobatan rawat jalan dapat dilakukan pada HDR sehingga lebih nyaman untuk pasien dan secara ekonomis menguntungkan.<sup>4,14</sup> Selain itu, teknik ini

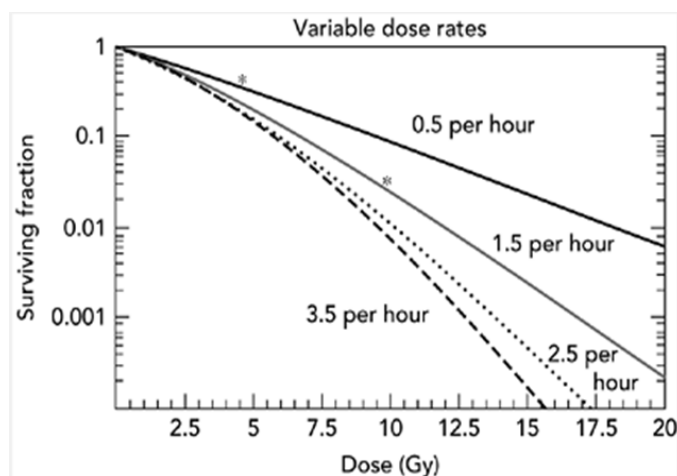
juga mengeliminasi paparan radiasi terhadap personil sehingga lebih aman untuk petugas radiasi.

Kelemahan HDR jika dibandingkan dengan LDR yaitu secara radiobiologi HDR memiliki rasio terapeutik yang lebih buruk, sebab jumlah kerusakan sel tumor dan sel jaringan sehat meningkat dengan peningkatan laju dosis. Bahaya terjadinya kesalahan meningkat sebab peningkatan kompleksitas prosedur memungkinkan peningkatan kesalahan dibandingkan dengan terapi LDR. Potensi paparan dosis radiasi sangat tinggi kepada pasien dan operator ketika terjadi kegagalan *source* saat retraksi. HDR juga membutuhkan lebih banyak sumber daya manusia dan ekonomi dibanding LDR.<sup>4</sup>

### Radiobiologi Brakhiterapi

Pada radiasi eksterna, volume radiasi relatif besar, dengan distribusi dosis relatif homogen berkisar 95% sampai 107% dosis. Berbeda dengan brakhiterapi, volume radiasi lebih kecil dengan distribusi dosis yang sangat heterogen. Dosis pada volume radiasi yang ditentukan, jauh lebih tinggi dari dosis yang diberikan pada referensi isodosis di perifer, sehingga sangat kecil volume jaringan normal yang mendapatkan dosis yang sangat tinggi.<sup>11</sup>

Kelebihan utama brakhiterapi akibat pengurangan dosis yang tajam berdasarkan jarak, tidak hanya dosis fisik, tetapi juga dosis radiobiologi. Pengurangan kedua dosis dan laju dosis dengan jarak dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Pada dosis 10 Gy sebesar 1,5 Gy per jam pada volume yang sangat kecil dan jika volume yang lebih besar menerima 0,5 Gy per jam pada dosis 5 Gy, terdapat perbedaan mencolok pada fraksi *survival*.<sup>11</sup>

Kurva *survival* semakin berkurang kecuramannya dengan penurunan laju dosis bahkan jika dosis yang sama diberikan. Oleh karena itu titik yang menerima 10 Gy pada 1,5 Gy/jam ke titik yang lebih jauh akan menerima 5 Gy sebesar 0,5 Gy/jam menunjukkan peningkatan *fraksi survival*. Sehingga penurunan dosis dan laju dosis menyebabkan penurunan lebih besar kematian sel. Untuk aplikasi HDR, manfaat pengurangan dosis perfraksi dengan jarak memiliki efek yang sama.<sup>11</sup>

Secara radiobiologi, ketika semakin menjauh dari *source*, terjadi dua perubahan, yaitu sel-sel menjadi kurang sensitif pada dosis yang rendah, dan dalam jangka waktu tertentu dosis akumulasi juga akan berkurang. Hal tersebut mengakibatkan perubahan yang sangat cepat dalam membunuh sel akibat jarak dari sumber. Dalam jaringan (tumor atau normal) yang dekat dengan *source* tingkat kematian sel sangat tinggi sehingga hampir semua sel radiosensitif akan mati. Selanjutnya semakin jauh dari *source*, kemampuan membunuh sel akan sangat rendah sehingga sel sel yang paling radiosensitif pun akan bertahan.<sup>15</sup>

### Brakhiterapi Nasofaring

Pada tahun 2013, Junxin Wu dkk, melaporkan pemberian brakhiterapi intrakaviter yang diberikan setelah radiasi eksterna meningkatkan rasio terapeutik pada KNF T1 dan T2. Dengan rata-rata kesintasan 10 tahun pada radiasi eksterna dan brakhiterapi dibandingkan dengan radiasi eksternal saja masing-masing 71,7% vs 49% dan kontrol lokal 94,0% vs 85,2%.<sup>3</sup> Pada tahun 2014, Eduardo Rosenblat dkk, melaporkan pemberian brakhiterapi setelah radiasi eksterna dan kemoterapi tidak meningkatkan *outcome* lokal regional KNF stadium lanjut.<sup>3</sup>

Beberapa penelitian melaporkan kontrol lokal tumor yang sangat baik pada KNF stadium awal dengan menambahkan brakhiterapi setelah radiasi eksterna. Wang dkk (International Union Against Cancer/UICC, 1997) menyimpulkan bahwa pemberian brakhiterapi sebagai *booster* setelah radiasi eksterna pada KNF T1-T2, rata-rata 5 tahun *local failure free survival* (LFFS) dengan dan tanpa brakhiterapi adalah 91% dan 60%.<sup>4</sup> Rekomendasi Pengobatan KNF stadium I dan II saat ini hanya dengan radioterapi.<sup>12</sup>

Levendag dkk melaporkan penggunaan brakhiterapi Rotterdam (1991-2000). Pasien T1-T4 dilakukan radiasi eksternal kemudian dilanjutkan brakhiterapi intra kaviter kurang dari satu minggu setelahnya. Radiasi eksternal diberikan dengan dosis 60 Gy pada T1 dan 70 Gy pada T2-T4, kemudian dilanjutkan dengan brakhiterapi *afterloading*, dosis HDR 17 Gy dalam 5 fraksi (setiap  $\geq 6$  jam) untuk T1 dengan dosis kumulatif 77 Gy, dan 11 Gy dalam 3 fraksi untuk T2-4 dengan dosis kumulatif 81 Gy. Analisis multivariat menunjukkan lokal kontrol dan kesintasan hidup 5 tahun pada T1-T2N0-1 adalah 92% dan 62%. Sedangkan pada T3-4 (tanpa pemberian kemo) adalah 57% dan 12%.

Distribusi dosis dibandingkan antara brakhiterapi intrakaviter dengan radiasi eksternal teknik konformal yaitu IMRT dan SRT, didapatkan distribusi dosis brakhiterapi intrakaviter akan menghasilkan *underdosing* yang signifikan pada CTV dengan tumor yang *bulky*. Laporan ini menyimpulkan bahwa brakhiterapi intrakaviter hanya cocok untuk karsinoma nasofaring stadium awal. Kesimpulan ini didukung pula oleh penelitian Levendag dkk di tahun 2013. Pada KNF T1-2N+ local *relapse rate/LRR* signifikan lebih rendah jika diberikan *booster* brakhiterapi yaitu 0% jika dibandingkan tanpa *booster* yaitu 14%. Sedangkan untuk stadium T3-4N0+ secara statistik tidak signifikan mempengaruhi *LRR* yaitu 10% dengan *booster* dan 15% tanpa *booster*. Semua pasien ditatalaksana dengan kemoterapi neoadjuvan dilanjutkan kemoradiasi dengan dosis radiasi 70 Gy dalam 2 fraksi pemberian *booster* brakhiterapi dengan dosis fraksinasi 11 Gy.<sup>1,13</sup>

### Indikasi dan Kontraindikasi Brakhiterapi Nasofaring

Indikasi dilakukan brakhiterapi nasofaring yaitu:<sup>5,9</sup>

- Ketebalan target volume tumor tidak melebihi 10 mm, sehingga hanya tumor superfisial atau tumor yang telah menyusut/masih dijumpai residu tumor yang minimal setelah mendapat radiasi eksternal dan atau kemoradiasi.
- Tidak melibatkan tulang yang mendasarinya atau tidak menginfiltrasi spatium infratemporal.
- Tumor yang berbatas tegas dan berada di superfisial yang terbatas hanya pada rongga nasofaring,
- Tidak dijumpai adanya metastasis jauh.

- Radiasi eksternal yang diberikan sebelumnya memberikan respon yang baik pada tumor primer maupun kelenjar getah bening regional.
- Tidak pernah memperoleh radiasi intrakaviter paling tidak dalam kurun waktu satu tahun terakhir.
- Tumor yang mengalami rekurensi sebab pemberian radiasi eksternal pada kasus rekurensi lokal, akan meningkatkan resiko terjadinya komplikasi.

Kontraindikasi dilakukannya brakhiterapi nasofaring yaitu jika tumor telah meluas ke rongga hidung atau orofaring.<sup>5,9</sup>

### Teknik Brakhiterapi Nasofaring

Teknik brakhiterapi nasofaring, ada beberapa macam, yang digunakan di departemen Radioterapi RSCM adalah menggunakan aplikator nasofaring Rotterdam. Tulisan ini akan membahas tentang teknik brakhiterapi nasofaring Rotterdam. Adapun teknik yang lain adalah teknik cetakan, teknik Massachusetts, dan implant interstitial permanen transnasal.

#### 1. Teknik Brakhiterapi Nasofaring Rotterdam

Aplikator nasofaring Rotterdam merupakan aplikator standar, terbuat dari silikon yang lembut dan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien. Aplikator tetap berada di dalam kavum nasofaring selama pengobatan, yang bervariasi 2 sampai 6 hari. Brakhiterapi dapat dilakukan rawat jalan dengan HDR. Bentuk aplikator silikon sesuai dengan kubah nasofaring, akibatnya sumber radiasi berada lebih dekat ke basis kranii daripada palatum molle. Aplikator nasofaring Rotterdam saat ini sedikit dimodifikasi, *flange* kedua kateter lebih miring sehingga dosis radiasi akan lebih kearah lateral yaitu ke arah spatium parafaring.<sup>9</sup>

##### a). Pemasangan Aplikator

Anestesi topikal diberikan pada mukosa hidung dan nasofaring. Pipa panduan (diameter luar 2 mm) dimasukkan melalui hidung dan keluar melalui mulut. Aplikator nasofaring *Rotterdam* dimasukkan melalui mulut dengan bantuan pipa panduan dengan menarik pipa panduan pada bagian hidung, aplikator lalu ditempatkan pada posisi nasofaring dan hidung. Untuk memudahkan memasukkan aplikator ke dalam

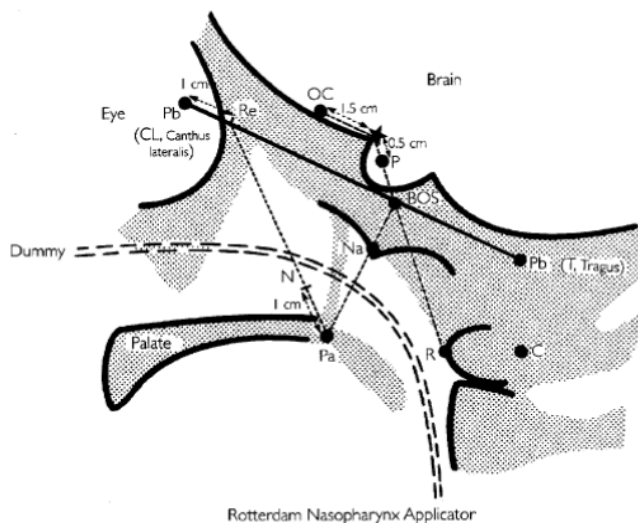
nasofaring, dapat dilakukan dengan cara mendorong lembut pipa panduan pada bagian mulut.<sup>16</sup>

#### b). Proses Simulasi

Aplikator telah terpasang di dalam kavum nasofaring, kemudian *dummy* dimasukkan ke dalam aplikator, selanjutnya dilakukan verifikasi posisi aplikator dengan radiografi orthogonal pada pencitraan anterior/posterior dan lateral.<sup>9-17</sup>

#### c). Penentuan Target

Pertama, dibuat garis pada film sinar radiografi lateral dari *marker* timbal yang ditempatkan pada tulang kanthus lateralis (CL) ke Tragus (T). Titik retina (Re) berada 1 cm dibelakang CL. *Node of Reuviere* (R) pada tepi anterior vertebra C1. Medulla spinalis berada di posterior R. Kelenjer pituitari (P) dan basis kranii (BOS) pada garis yang menghubungkan prosesus klinoid anterior ke R. Kiasma optik (OC) 1,5 cm dari prosesus klinoid anterior. Titik palatum (Pa) pada pertemuan palatum durum dan palatum molle. Titik nasal (N) 1 cm dari Pa pada garis Re-Pa. Titik Na pada permukaan tulang nasofaring, yang menyilang garis yang menghubungkan titik palatum molle (Pa) dan titik basis kranii (BOS). Lihat gambar 2 di bawah ini.



**Gambar 2**, Diagram skema film lateral radiografi kanker nasofaring dengan aplikator *Rotterdam*. Titik titik jaringan normal yaitu (C/cord, P/pituitary gland, OC/Optic chiasma, Re/retina, BOS/base of skull, N/Nose, Pa/Palatum) dan titik titik daerah jaringan tumor ( Na/Nasofaring, R/Rouviere node).<sup>(16)</sup>

#### d). Dosimetri

Kedua film AP dan lateral di-*scan*, kemudian dilakukan rekonstruksi menggunakan TPS plato. Rekonstruksi

dilakukan dari scan kedua film tersebut dengan parameter magnifikasi dan perhitungan jarak, selanjutnya ditentukan titik jaringan tumor dan jaringan normal yang telah digambar sebelumnya pada hasil scan film, kemudian dilakukan simulasi dosis. Dosis dihitung pada beberapa titik sesuai tabel 2 (jaringan tumor dan sehat). Titik jaringan tumor yaitu (Na) dan titik jaringan normal yaitu (OC, Pa, Re, N, P dan C).<sup>17</sup>

Tabel 2. Titik jaringan tumor dan normal pada planning aplikator *Rotterdam*.<sup>16</sup>

	Lateral (cm)	Right	Midline	Left
(P) Pituitary Gland	0		+	
(OC) Dptic Chiasm	0		+	
(RE) Retina (2x)	2.5	+		+
(BOS) Base of Scull	1.5	+		+
(Na) Nasopharynx	1.5	+		+
(N) Nose	1	+		+
(Pa) Palate	1	+		+
(R)C-I(Rouviere Node)	0		+	
(C) Cord	0		+	

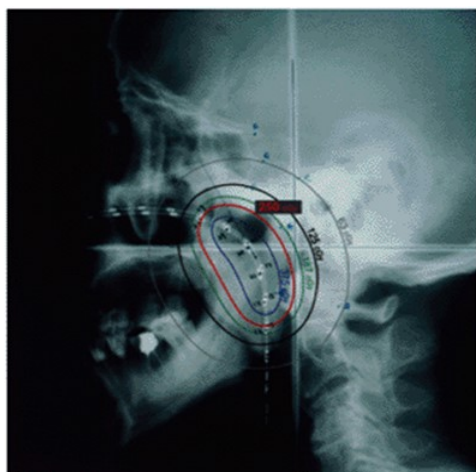
Levendag dan kawan-kawan mempublikasikan sebuah metode berdasarkan distribusi dosis di beberapa titik anatomi yang berkaitan dengan target tumor dan organ jaringan normal. Titik Nasofaring (Na) dan *Node Rouviere* (R) harus menerima *reference dose*. Distribusi dosis dioptimisasi sedemikian rupa sehingga jaringan tumor ini menerima dosis yang diinginkan. Selama evaluasi, dosis di jaringan normal tertentu tampaknya kurang bisa kita terima, maka jaringan normal ini dapat dimasukkan juga ke dalam prosedur optimisasi. Pada tabel 3 dapat dilihat contoh *planning* brakhiterapi dengan dan tanpa optimisasi, sementara pada gambar 3 dapat dilihat posisi *source* radioaktif dan sebaran dosis.<sup>9,16</sup>

Dosimetri yang telah dijelaskan sebelumnya adalah berdasarkan AP dan lateral film ortogonal. Dosis dapat ditentukan lebih akurat berdasarkan CT menggunakan simulasi *inverse planning*, sehingga dosis tinggi pada

jaringan tumor dapat dicapai. Walaupun teknik ini masih jarang dilakukan saat ini namun berpotensi untuk tatalaksana KNF dimasa akan datang. *dose constraint* pada brakhiterapi menggunakan CT dapat dilihat pada tabel 4.<sup>1</sup>

**Tabel 3.** Contoh data hasil *planning* brakhiterapi nasofaring. Kolom ke dua menunjukkan belum dioptimisasi. Kolom ke tiga, dosis telah dioptimalkan dengan mempertimbangkan kedua titik nasofaring dan node rouviere. Pada kolom terakhir, dilakukan optimisasi pada N (Nose) sehingga dosis yang diterima N masih *tolerable* dan jaringan tumor masih mendapatkan *reference dose* yang diinginkan.<sup>16</sup>

Patient point	Percentage dose		
	Not optimized	Optimized on Na and R	Optimized on Na, N, and R
Na-r	104	100	101
Na-l	96	100	99
C	30	26	27
R	117	100	102
Pi	22	23	19
OC	15	15	12
Re-r	18	18	13
Re-l	19	20	13
BOS-r	43	42	40
BOS-l	41	41	39
N-r	140	142	102
N-l	151	168	103
Pa-r	86	84	75
Pa-l	83	85	73



**Gambar 3.** Film simulator menunjukkan posisi *source* radioaktif dan distribusi dosis.<sup>4</sup>

Beberapa literatur menerangkan, dosis pada karsinoma nasofaring lebih dari 65 Gy. Namun peningkatan dosis dibatasi oleh toleransi jaringan normal disekitarnya. Brakhiterapi dapat digunakan untuk memberikan dosis booster setelah terapi radiasi eksterna. Wang

memberikan brakhiterapi intrakaviter LDR afterloading, 5 mm dibawah mukosa dengan dosis 7-12 Gy. Levendag dan kawan kawan melakukan brakhiterapi HDR sebagai booster pada primer tumor diberikan dengan total dosis 6 fraksi x 3 Gy, dengan interval 6 jam dalam 2 fraksi perhari, (Setelah 60 Gy radiasi eksterna) pada T1 – 3, dan 4 fraksi (setelah 70 Gy radiasi eksterna) pada T4, (HDR 3 Gy x 4).<sup>6,9</sup>

Tabel 4. *Dose constraint* pada brakhiterapi nasofaring 3D.

Patient point on CT	Structure	Dosis constraints
Pi-Ri	Pterygoid right	80%
Pi-Le	Pterygoid left	80%
R	Node of Rouviere	130%
BOS	Base of skull	100%
Pal-Ri	Soft palate right	100%
Pal-Le	Soft palate left	100%
C-Ri	Cochlea right	Mean <35/2 Gy
C-Le	Cochlea left	Mean <35/2 Gy
BS	Brainstem	Maximum <54/2 Gy
Cord	Cord	Maximum <50/2 Gy

## Komplikasi

Brakhiterapi HDR bukannya tanpa resiko, khususnya komplikasi lanjut. Penggunaan brakhiterapi dikaitkan peningkatan kelangsungan hidup dan lokal kontrol, namun juga dikaitkan dengan perforasi sinus sphenoid, nekrosis jaringan lunak dan komplikasi lainnya yang melibatkan palatum.<sup>1)</sup>

## Kesimpulan

Brakhiterapi dapat diberikan pada karsinoma nasofaring sebagai dosis tambahan setelah radiasi eksterna. Baik itu dengan brakhiterapi LDR maupun HDR, namun saat ini penggunaan HDR lebih banyak dilakukan karena beberapa kelebihan seperti dapat dilakukan optimisasi, immobilisasi/stabilitas pasien, dapat dilakukan pengobatan rawat jalan, lebih nyaman, prosedur intraoperatif dan adanya keamanan terhadap paparan radiasi. Penggunaan brakhiterapi nasofaring yang diberikan setelah radiasi eksterna meningkatkan rasio terapi pada KNF T1 dan T2, namun tidak meningkatkan hasil yang lebih baik pada KNF lokoregional lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Levendag PC, Keskin-Cambay F, de Pan C, Idzes M, Wildeman M a, Noever I, et al. Local control in advanced cancer of the nasopharynx: is a boost dose by endocavitary brachytherapy of prognostic significance? *Brachytherapy* [Internet]. Elsevier Inc; 2013 [cited 2015 Jan 14];12(1):84–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23131594>
2. Lu, J. J., Jay Scott Cooper, and A. W. M. Lee. *Nasopharyngeal cancer multidisciplinary management*. Heidelberg: Springer, 2010.
3. Rosenblatt E, Abdel-Wahab M, El-Gantiry M, Elattar I, Bourque JM, Afiane M, Benjaafar N, Abubaker S, Chansilpa Y, Vikram B, Levendag P. Brachytherapy boost in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomized trial of the Interna.
4. Halperin, Edward C., Carlos A. Perez, and Luther W. Brady. *Perez and Brady's practice of radiation oncology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
5. Susworo R. *Radioterapi: dasar dasar radioterapi, tatalaksana radioterapi penyakit kanker*. UIP. 2007.
6. Hansen, Eric K., and Mack Roach. *Handbook of evidence-based radiation oncology*. 2nd ed. New York: Springer, 2010.
7. Lu, J. J., and Luther W. Brady. *Decision Making in Radiation Oncology*. Dordrecht: Springer, 2011.
8. Beyzadeoglu, Murat, Gokhan Ozyigit, and Cuneyt Ebruli. *Basic radiation oncology*. Berlin: Springer, 2010.
9. Gerbaulet, Alain. *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy*. Brussel: ESTRO, 2002.
10. Wu J, Guo Q, Lu JJ, Zhang C, Zhang X, Pan J, Tham IW. Addition of intracavitary brachytherapy to external beam radiation therapy for T1-T2 nasopharyngeal carcinoma. *Brachytherapy*. 2013 Sep-Oct;12(5):479-86.
11. M Phillip, Devlin. *Brachytherapy: applications and technique*. 1st ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
12. Leung TW, Wong VY, Sze WK, Lui CM, Tung SY. High-dose-rate intracavitary brachytherapy boost for early T stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008.
13. Yeo R, Fong KW, Hee SW, Chua ET, Tan T, Wee J. ORIGINAL ARTICLE BRACHYTHERAPY BOOST FOR T1 / T2 NASOPHARYNGEAL CARCINOMA. 2009;(December):1610–8.
14. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, Jones E, Kirisits C, Thomadsen B, Erickson B; American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high dose rate brachytherapy.
15. Joiner, Michael, and Albert van der Kogel. *Basic clinical radiobiology*. 4th ed. London: Hodder Arnold, 2009.
16. Flynn, A., Eric J. Hall, and Charles A. F. Joslin. *Principles and practice of brachytherapy: using afterloading systems*. London: Arnold ;, 2001.
17. Nag, Subir. *High dose rate brachytherapy: a textbook*. New York: Futura, 1994.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Redaksi majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Mitra Bestari atas kontribusinya pada penerbitan volume 5 *Issue 2* tahun 2014 :

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

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

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

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

## INDEKS PENULIS

### A

*Annisa Febi Indarti,*

Radioter Onkol Indones 2014;5(2):70-76

### I

*Isnaniah Hasan*

Radioter Onkol Indones 2014;5(2):51-60

Radioter Onkol Indones 2014;5(2):77-82

### M

*Muhammad Fauzi Siregar*

Radioter Onkol Indones 2014;5(2):42-50

### S

*Sugandi Hartanto*

Radioter Onkol Indones 2014;4(2):61-69



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



**Contact Us :**

Tel : 021-79180345 | Fax : 021-79180344 | Email : [enquiries@indosopha.com](mailto:enquiries@indosopha.com)