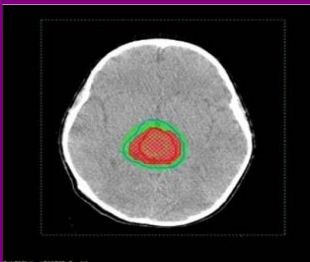


Radioterapi & Onkologi Indonesia



PENELITIAN ILMIAH

Profil Pasien Kanker Rektum yang Menjalani Radiasi di Departemen Radioterapi RSUPN Cipto Mangunkusumo Periode Tahun 2009-2014

Annisa Febi Indarti, Sri Mutya Sekarutami, Sahat Matondang

LAPORAN KASUS

Radiasi *ex Juvantibus* pada Tumor Regio Pineal

Arry Setiawan, Soehartati Gondhowiardjo

Peran Radioterapi pada Karsinoma Neuroendokrin Jenis Karsinoma Sel Kecil Serviks

Sugandi Hartanto, H.M. Djakaria

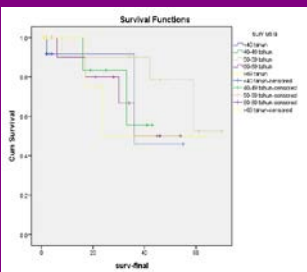
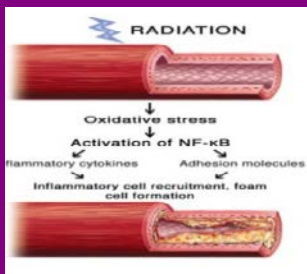
TINJAUAN PUSTAKA

Efek Samping Radiasi pada Jantung

Ngakan Putu Daksa Ganapati, H.M. Djakaria

Radioterapi Konformal Tiga Dimensi dengan Pesawat Cobalt-60

Henry Kodrat, R. Susworo, Tuti Amalia, Rd. Riyani Sabariyani



Journal of
The Indonesian Radiation Oncology Society

| | | | | | |
|------------------------|--------|---------|-----------|-----------------------|----------------|
| Radioter Onkol Indones | Vol. 7 | Issue 1 | Page 1-42 | Jakarta, January 2016 | 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
Website : 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

Dewan Penyunting
Gregorius Ben Prayogi

Novina Fortunata

Soehartati A. Gondhowiardjo

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

Nana Supriana
Mitsju Herlina

Desain Layout
Aurika Sinambela

Panduan Penulisan Artikel:

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

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

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

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

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

Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

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

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

Contoh penulisan rujukan:

1. Artikel Jurnal

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

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

Jurnal dengan volume dan nomor:

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

Jurnal suplemen dengan pengarang lebih dari 6 orang:

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

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

2. Buku

Penulis pribadi atau penulis sampai 6 orang:

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

Penulis dalam buku yang telah diedit:

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

Bab (chapter) dalam buku:

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

Buku terjemahan:

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

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

Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

3. Internet (Web)
National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment [internet].2009 [cited 2009 Jul 13]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdg/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 5th International Selectron Users Meeting; 1998;The Hague, The Netherlands. Leersum, The Netherlands: Nucletron International B.V.;1989.p.26-40

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

Penerbit :

Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)

Alamat Penerbit:

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

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

Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

DAFTAR ISI

HASIL PENELITIAN

- Profil Pasien Kanker Rektum yang Menjalani Radiasi di Departemen Radioterapi RSUPN Cipto Mangunkusumo Periode Tahun 2009-2014 1-9
Annisa Febi Indarti, Sri Mutya Sekarutami, Sahat Matondang

LAPORAN KASUS

- Radiasi *ex Juvantibus* pada Tumor Regio Pineal 10-17
Arry Setiawan, Soehartati Gondhowiardjo
- Peran Radioterapi pada Karsinoma Neuroendokrin Jenis Karsinoma Sel Kecil Serviks 18-25
Sugandi Hartanto, H.M. Djakaria

TINJAUAN PUSTAKA

- Efek Samping Radiasi pada Jantung 26-36
Ngakan Putu Daksa Ganapati, H.M. Djakaria
- Radioterapi Konformal Tiga Dimensi dengan Pesawat Cobalt-60 37-42
Henry Kodrat, R. Susworo, Tuti Amalia, Rd. Riyani Sabariyani



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Penelitian Ilmiah

PROFIL PASIEN KANKER REKTUM YANG MENJALANI RADIASI DI DEPARTEMEN RADIOTERAPI RSUPN CIPTO MANGUNKUSUMO PERIODE TAHUN 2009-2014

Annisa Febi Indarti*, Sri Mutya Sekarutami*, Sahat Matondang**

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

**Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima November 2015
- Disetujui Desember 2015

Alamat Korespondensi:

Dr. Annisa Febi Indarti, Sp.Onk.Rad

E-mail: annisa.febi@gmail.com

Kanker kolorektal masih merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia. Beberapa studi terdahulu melaporkan adanya hubungan antara pemanjangan waktu terapi dengan penurunan kontrol lokal, namun studi-studi tersebut dilakukan pada kasus-kasus keganasan di organ lain. Untuk mengetahui profil pasien kanker rektum di Departemen Radioterapi RS Cipto Mangunkusumo dan faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi, maka dilakukan penelitian ini. Penelitian bersifat retrospektif deskriptif analitik, terhadap 144 pasien kanker rektum yang menjalani radiasi di departemen ini sejak Januari 2009-Januari 2014. Hasil penelitian menunjukkan karakteristik pasien kanker rektum di Departemen Radioterapi RSCM sama dengan hasil dari berbagai studi sebelumnya, kecuali karakteristik usia. Respons radiasi hanya dapat dievaluasi pada 7 pasien. Tidak ditemukan korelasi antara OTT dan DTT dengan respons radiasi. Analisis kesintasan 3 dan 5 tahun masing-masing adalah 65% dan 45%, dengan median kesintasan 59 bulan.

Kata kunci : profil pasien, kanker rektum, radiasi, respon radiasi, kesintasan.

Colorectal cancer remains a part of the global health burden. In the past, few studies have reported the association between extended overall treatment time with decrease local control rate, but most of the studies were performed on other organs. Therefore, this study was conducted to determine rectal cancer patient profile in Radiotherapy Department, Cipto Mangunkusumo Hospital, and factors that may contribute to treatment outcome. This was a retrospective, analytic descriptive study on 144 rectal cancer patients, who were treated with radiotherapy in this department from January 2009–January 2014. This study showed that overall patient characteristics in Cipto Mangunkusumo Hospital were similar with rectal cancer profile in the world, except for overall age. The evaluation of radiation response could only be conducted in 7 patients. There were no association between overall treatment time (OTT) and delayed treatment time (DTT) with radiotherapy response. The 3-years and 5-years overall survival rate were 65% and 45% consecutively.

Keywords : patient profile, rectal cancer, radiotherapy, radiation response, survival

Hak Cipta ©2016 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Secara global, kanker kolorektal masih merupakan salah satu masalah kesehatan utama, dengan kasus baru sebanyak 1.3 juta per tahun dan angka kematian mencapai 694,000 per tahun.¹ Di Indonesia, data awal tentang insiden kanker kolorektal yang tersedia adalah hasil studi oleh Sjamsuhidajat (1986) yaitu 1.8 per 100,000 populasi.²

Beberapa studi terakhir mengenai karakteristik pasien kanker rektum di Indonesia melaporkan bahwa di Divisi Bedah Digestif RS Cipto Mangunkusumo, angka kejadian kanker rektum lebih tinggi pada laki-laki (52%), kelompok usia terbanyak adalah usia 45-53 tahun (21.8%) dan paling sering dijumpai dalam stadium III.³ Sementara dari studi oleh Sudoyo dkk.,⁴ didapatkan angka kejadian kanker kolorektal yang lebih tinggi pada laki-laki (53.8%) dibandingkan perempuan

(46.2%), dengan usia terbanyak pada kelompok 51-60 tahun.

Kesintasan kanker kolorektal sangat bergantung kepada stadium saat diagnosis, semakin dini diagnosis, maka angka kesintasan semakin tinggi. Kesintasan 5 tahun pada kanker rektum yang masih lokal dapat mencapai 90%, menurun menjadi 70% bila telah melibatkan regional dan 10% bila telah terjadi metastasis jauh. Angka kesintasan 5 tahun kanker rektum yang telah distandarisasi menurut usia secara global adalah 50-59%. Tumor kolorektal muncul dari mukosa dan sebanyak >80-90% adalah adenokarsinoma. Varian lain adalah *signet-ring cell*, karsinoma sel skuamosa, limfoma dan lain-lain.⁵⁻⁷

Selain predisposisi genetik seperti *hereditary non-polyposis colorectal cancer* (HNPCC), *familial adenomatous polyposis* (FAP) dan *inflammatory bowel syndrome* (IBS), beberapa faktor lain yang memiliki kaitan kuat dengan risiko kanker kolorektal adalah pertambahan usia, jenis kelamin laki-laki, konsumsi alkohol berlebih dan rokok.^{7,8}

Saat ini, terapi multimodalitas berupa kombinasi dari pembedahan, radioterapi dan kemoterapi, merupakan tatalaksana terpilih pada karsinoma kolorektal. Peran radioterapi dalam tatalaksana yang bertujuan kuratif kanker rektum berada di berbagai tempat. Pertama, pemberian radiasi baik sebelum atau sesudah pembedahan pada tumor yang resektabel, diharapkan dapat meningkatkan kontrol lokal dan kesintasan dengan cara mengeradikasi sel-sel tumor subklinis yang tidak dapat disingkirkan pada pembedahan. Kedua, radiasi preoperatif pada tumor yang non-resektabel, baik diberikan sendiri atau konkuren dengan kemoterapi, bertujuan untuk meningkatkan resektabilitas tumor. Ketiga, radiasi pada tumor letak rendah dapat meningkatkan preservasi sfingter. Saat ini, peran radiasi terutama pada masa pre-operatif, dimana efek samping radiasi pre-operatif lebih dapat ditoleransi. Radiasi post-operatif memberikan efek samping yang lebih berat, terutama karena lebih banyak usus halus yang masuk ke lapangan radiasi, selain itu, vaskularisasi pada *tumor bed* tidak sebaik kondisi pre-operatif atau lebih hipoksik sehingga hasil radiasi kurang optimal.⁷⁻⁹

Berbagai studi mengungkapkan faktor-faktor yang dapat menunjang keberhasilan terapi. Dalam radioterapi, pemberian dosis dan penggunaan teknik yang tepat dapat

meningkatkan *outcome* dan menekan toksisitas radiasi baik akut maupun lanjut. Beberapa hal yang diketahui dapat meningkatkan keberhasilan terapi dan meningkatkan kesintasan antara lain adalah pemberian kemoterapi konkuren, nilai hemoglobin yang normal selama radiasi serta penurunan nilai CEA pasca terapi.¹⁰⁻¹² Beberapa studi terdahulu melaporkan adanya hubungan antara pemanjangan waktu terapi dengan penurunan kontrol lokal, namun studi-studi tersebut terutama pada kasus-kasus keganasan di kepala dan leher, payudara dan kanal anal. Secara biologis, pemanjangan *Overall Treatment Time* (OTT) dapat memicu akselerasi repopulasi yang dapat menurunkan kontrol lokal.¹³⁻¹⁴

Metode

Uji ini bersifat retrospektif dengan *total sampling* dari rekam medik di departemen radioterapi RSUPN Cipto Mangunkusumo, melibatkan 144 pasien kanker rektum yang menjalani radiasi antara Januari 2009-Januari 2014. Data *follow up* didapat dari penelusuran rekam medik dan via telepon ke setiap pasien.

Data yang berhasil dikumpulkan kemudian disajikan dalam tabel yang berisi karakteristik pasien dan tumor, profil radiasi dan terapi lain serta toksisitas radiasi. Respon radiasi dievaluasi secara radiologis menggunakan metode RECIST 1.1, dengan cara membandingkan pencitraan sebelum dan sesudah radiasi (CT atau MRI, tergantung ketersediaan data). Pencitraan sebelum radiasi yang digunakan adalah yang memiliki tanggal terdekat dengan radiasi pertama dan pencitraan pasca radiasi yang digunakan adalah yang diambil paling sedikit 4 minggu setelah radiasi selesai. Penilaian dilakukan oleh satu orang dokter ahli radiologi yang memiliki ekspertise dalam kelompok kerja abdominopelvis.

Analisis bivariat antara beberapa variabel dilakukan dengan uji korelasi Spearman dan analisis kesintasan dilihat dengan menggunakan kurva Kaplan-Meier. Hasil dianggap signifikan bila $p < 0.05$.

Karakteristik pasien

Sejak Januari 2009 sampai dengan Januari 2014, terdapat 144 pasien yang dilibatkan dalam studi ini. Sebanyak 95 pasien (65.9%) adalah laki-laki, dengan usia median 53 tahun (rentang usia 23-86 tahun) dan

kebanyakan berada dalam kelompok usia 50-59 tahun (30.6%). Lebih dari setengah pasien (56.23%) dikirim dari luar RS Cipto Mangunkusumo, baik dari luar Jakarta maupun luar Indonesia.

Riwayat keganasan keluarga dijumpai pada 23 pasien (15.9%), riwayat merokok didapatkan pada 41 pasien (28.5%) dan hanya 2 pasien yang tercatat memiliki riwayat konsumsi alkohol. Mengingat adanya kontroversi obesitas sebagai faktor risiko kanker rektum, maka pada penelitian ini dilakukan penilaian Indeks Massa Tubuh (IMT), dimana hasilnya hanya 2 pasien (2.1%) yang masuk dalam kelompok obese.

Tiga terbanyak dari gejala klinis awal yang dikeluhkan oleh pasien yaitu perubahan pola defekasi pada 93 pasien (64.6%), diikuti oleh perdarahan pada 92 pasien (63.9%) dan nyeri pada 57 pasien (39.6%). Sebanyak 29.1% pasien memiliki lesi letak rendah, yaitu dalam 5 cm pada rektum distal. Selengkapnya mengenai karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Histopatologi dan stadium

Jenis histopatologi yang paling banyak diumpai adalah adenokarsinoma (88.1%), jenis lain yang didapatkan adalah *signet-ring cell*, karsinoma sel skuamosa, adenoskuamosa, limfoma dan yang lainnya dinyatakan dalam laporan patologi sebagai sel-sel maligna. Pasien terbanyak berada pada stadium IIIB (26.6%).

Radiasi, toksisitas radiasi dan terapi lain

Dari 118 pasien yang menjalani radiasi kuratif, 12 pasien tercatat tidak menyelesaikan radiasi. Sisanya, 86 pasien menjalani radiasi panjang pre-operatif dan 20 pasien menjalani radiasi pendek pre-operatif.

Kebanyakan pasien (63.9%) menjalani radiasi panjang pre-operatif (23-25 fraksi, 1.8-2.0 Gy per fraksi), dimana hanya 85.8% dari kelompok ini yang menyelesaikan radiasi. Sebanyak 20 pasien menyelesaikan radiasi pendek pre-operatif (5 fraksi, 5.0 Gy per fraksi), dan 1 pasien tercatat menolak menjalani operasi pasca radiasi, sehingga terapi radiasi diteruskan sampai dosis total 70 Gy. Dua puluh enam pasien yang dikirim ke Departemen Radioterapi RSCM sudah dalam kondisi metastasis, menjalani radiasi paliatif untuk mengatasi gejala seperti nyeri dan perdarahan. Kemoradiasi tercatat dilakukan pada 43 pasien (29.8%).

Tabel 1. Karakteristik pasien

| Variabel | n (=144) | % |
|---------------------------|----------|------|
| Usia | | |
| < 40 tahun | 25 | 17,4 |
| 40-49 tahun | 32 | 22,2 |
| 50-59 tahun | 44 | 30,6 |
| 60-69 tahun | 26 | 18,1 |
| > 70 tahun | 17 | 11,8 |
| Jenis kelamin | | |
| Laki – laki | 95 | 65,9 |
| Perempuan | 49 | 34,1 |
| Rumah Sakit Perujuk | | |
| RSCM | 63 | 43,7 |
| Luar RSCM | 81 | 56,3 |
| Faktor Risiko | | |
| Keganasan di keluarga | 23 | 15,9 |
| Merokok | 41 | 28,5 |
| Alkohol | 2 | 1,4 |
| Tidak dapat dinilai | 78 | 54,2 |
| Indeks Massa Tubuh (IMT) | | |
| <18,5 | 21 | 14,5 |
| 18,5 - 24,9 | 62 | 43,1 |
| 25,0 - 29,9 | 13 | 8,4 |
| >30,0 | 2 | 2,1 |
| Tidak dapat dinilai | 46 | 31,9 |
| Keluhan awal | | |
| Perubahan pola defekasi | 93 | 64,6 |
| Pendarahan per rectum | 92 | 63,9 |
| Nyeri | 57 | 39,6 |
| Hispatologi | | |
| Adenokarsinoma | 128 | 88,8 |
| Signet ring cell | 5 | 3,5 |
| Karsinoma sel skuamosa | 5 | 3,5 |
| Lain-lain | 6 | 4,2 |
| Stadium | | |
| I | 9 | 6,2 |
| IIA | 19 | 13,2 |
| IIIB | 25 | 17,4 |
| IIC | 1 | 0,7 |
| IIIA | 4 | 2,8 |
| IIIB | 36 | 25,0 |
| IIIC | 15 | 10,4 |
| IVA | 20 | 13,9 |
| IVB | 6 | 4,2 |
| Tidak dapat dinilai | 9 | 6,2 |
| Jarak tumor dari anocutan | | |
| line | 42 | 29,1 |
| <5.0 cm | 17 | 11,8 |
| 5,1 - 10 cm | 85 | 59,1 |
| Tidak dapat dinilai | | |

Teknik radiasi yang paling sering digunakan adalah konvensional dengan arah sinar antero-posterior (31.2%), sedikit lebih banyak daripada teknik 3D-CRT (29.8%). Teknik lain yang juga digunakan adalah *box system*, *Intensity-Modulated Radiation Therapy* (IMRT) dan brakiterapi implan yang digunakan sebagai *booster* radiasi.

Data toksisitas radiasi akut dapat dikumpulkan sebanyak 29 kasus (20.1%) dari total 144 pasien. Pada penelitian ini, fokus toksisitas radiasi akut yang dikumpulkan adalah yang terjadi pada kulit dan saluran cerna bagian bawah. Dari 28 toksisitas radiasi akut pada kulit, mayoritas adalah derajat I berupa eritema dan hiperpigmentasi di area radiasi pada 18 pasien (66.7%). Pada saluran cerna bagian bawah, yang terbanyak (83.3%) adalah toksisitas akut derajat I berupa peningkatan frekuensi BAB (4-5 kali per hari)/diare.

Penghitungan *Delayed Treatment Time* (DTT, waktu registrasi sampai hari pertama radiasi), mengikutsertakan seluruh pasien, dengan nilai rata-rata 19 ± 18 hari, berkisar antara 1 sampai 98 hari. Di departemen kami, kesepakatan internal mengenai DTT radiasi yang ideal adalah 2 minggu atau 14 hari. Studi ini menunjukkan bahwa 51.4% pasien memiliki $DTT \leq 14$ hari, sementara sisanya memerlukan lebih dari 14 hari untuk memulai terapi radiasi.

Pada kelompok pasien dengan waktu tunggu lebih dari 60 hari, setelah ditelusuri kembali datanya, penyebab keterlambatan sekian lama terutama disebabkan oleh faktor pasien yang tidak segera datang mengikuti rujukan dari dokter sebelumnya, karena faktor biaya yang tidak mencukupi, lama dan berbelitnya proses mengajukan jaminan pembiayaan maupun faktor psikologis. Hal lainnya adalah kondisi klinis pasien yang menyebabkan pasien harus dirawat di rumah sakit atau menghentikan aktivitas sementara dan tinggal di rumah. Faktor di luar pasien dengan yang menyebabkan keterlambatan dapat disebabkan oleh daftar tunggu yang panjang akibat kerusakan pesawat radiasi, pasien yang sudah mendaftar namun kemudian menjalani kemoterapi neoajuvan dahulu, atau untuk pasien dengan radiasi pendek, faktor jadwal tunggu operasi yang panjang. Selengkapnya ada di Tabel 2.

Pengambilan data OTT dibedakan menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang menjalani radiasi pendek dan kelompok radiasi panjang. Waktu yang dicatat adalah sejak hari radiasi pertama sampai radiasi

Tabel 2. Profil radiasi, toksisitas radiasi dan terapi lain

| Variabel | n (=144) | % |
|-------------------------------------|----------|------|
| Peran Radioterapi | | |
| Radiasi pendek pre-op | 20 | 13,9 |
| Radiasi panjang pre-op | 79 | 54,8 |
| Definitif (tanpa operasi) | 1 | 0,6 |
| Radiasi panjang inkomplit | 13 | 9,1 |
| Paliatif | 26 | 18,1 |
| Tidak dapat dinilai | 5 | 3,5 |
| Kemoradiasi | | |
| Ada | 103 | 29,8 |
| Tidak dapat dinilai | 49 | 70,2 |
| Teknik radiasi | | |
| 2D whole pelvis | 45 | 31,2 |
| Box system | 12 | 8,3 |
| 3D-CRT | 43 | 29,8 |
| IMRT | 6 | 4,2 |
| Brakiterapi implan | 1 | 0,8 |
| Tidak dapat dinilai | 37 | 25,7 |
| Delayed Treatment Time (DTT) | | |
| < 14 hari | 74 | 51,4 |
| > 14 hari | 67 | 46,5 |
| Tidak dapat dinilai | 3 | 2,1 |
| Toksikitas radiasi akut | | |
| Kulit | | |
| Derajat I | 18 | 12,5 |
| Derajat II | 8 | 5,5 |
| Derajat III | 1 | 0,8 |
| Tidak dapat dinilai | 117 | 81,2 |
| Saluran cerna bawah | | |
| Derajat I | 4 | 2,8 |
| Derajat II | 1 | 0,7 |
| Tidak dapat dinilai | 139 | 96,5 |
| Kemoterapi | | |
| Pre-radiasi | 5 | 3,5 |
| Post-radiasi | 6 | 4,1 |
| Tidak dapat dinilai | 133 | 92,4 |
| Operasi pasca radiasi | | |
| Setelah radiasi panjang | 7 | 4,9 |
| Setelah radiasi pendek | 7 | 4,9 |
| Tidak dapat dinilai | 130 | 90,2 |

terakhir. Pada kelompok radiasi pendek, 95% pasien memiliki OTT 5 sampai 7 hari, yang dapat dianggap ideal sebagai radiasi pendek pre-operatif yang tidak terinterupsi (Tabel 3).

Pola rekurensi lokal dan metastasis

Pada penelitian ini, sulit untuk menilai pola rekurensi lokal, karena pada penelusuran rekam medik tidak didapatkan data mengenai rekurensi. Dari keterangan pasien yang dapat dihubungi, tidak didapatkan keterangan yang mengindikasikan rekurensi, namun hal

Tabel 3. *Overall Treatment Time* pada kelompok radiasi pendek (n=20)

| OTT (hari) | n | % |
|------------|----|------|
| 5 | 16 | 80,0 |
| 7 | 3 | 15,0 |
| 8 | 1 | 5,0 |

ini tidak dapat dipastikan karena tidak disertai dengan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan imaging. Terdapat 1 pasien dengan sel maligna di kolon yang ditemukan melalui biopsi pada 8 minggu pasca radiasi, 1 pasien melaporkan residu tumor pada pemeriksaan patologi pada 2 bulan pasca radiasi dan 1 pasien lagi melaporkan hasil PET-CT yang menunjukkan residu tumor pada 2 bulan pasca radiasi.

Pada kelompok radiasi panjang, waktu ideal untuk radiasi komplit yang ditetapkan pada penelitian ini, sesuai dosis total 50 Gy yang diberikan dalam 25 fraksi adalah 35 hari. Meskipun demikian, belum ada kesepakatan secara internasional tentang OTT ideal untuk kanker rektum.

Dalam penelitian ini, tercatat jumlah pasien yang menjalani radiasi panjang yang komplit adalah 86 pasien. Sebanyak 29.1% pasien memiliki OTT \leq 35 hari, sementara sisanya sejumlah 61 pasien (70.9%) memiliki OTT $>$ 35 hari. Nilai OTT minimal adalah 28 hari, maksimal 168 hari, dengan nilai rata-rata 48 ± 3 hari (Tabel 4).

Tabel 4. *Overall Treatment Time* pada kelompok radiasi panjang (n=20)

| OTT (hari) | n | % |
|------------|----|------|
| <35 | 25 | 29,1 |
| >35 | 61 | 70,9 |

Respon radiasi

Penilaian respon radiasi dilakukan dengan cara membandingkan ukuran tumor dari pencitraan (CT scan atau MRI) sebelum dan sesudah radiasi dengan metode RECIST 1.1, yang dinilai pada pasien yang menjalani radiasi panjang (23 – 25 x 2 Gy) dan lengkap. Dari 80 pasien yang menjalani radiasi panjang dan lengkap, didapatkan hanya 7 pasien yang memiliki data CT scan atau MRI sebelum dan \geq 4 minggu pasca radiasi yang masih tersimpan di Departemen Radiologi RSCM.

(Tabel 5). Hasil evaluasi menunjukkan respon stabil pada 5 pasien (71.4%), parsial pada 1 pasien (14.3%) dan progresif pada 1 pasien (14.3%).

Tabel 5. Evaluasi respon radiasi

| N | Pre (cm) | Post (cm) | Respon (%) | Evaluasi |
|---|----------|-----------|------------|-----------|
| 1 | 4,4 | 3,8 | 13,6 | Stabil |
| 2 | 7,5 | 8,1 | -8,0 | Stabil |
| 3 | 3,9 | 3,4 | 12,8 | Stabil |
| 4 | 7 | 6,1 | 12,8 | Stabil |
| 5 | 5,7 | 4,7 | 17,5 | Stabil |
| 6 | 3 | 1,7 | 43,4 | Parsial |
| 7 | 3,7 | 4,5 | -21,6 | Progresif |

Dari 35 data metastasis, 30 didapatkan dari pasien yang dikirim sudah dengan metastasis dan 5 dari data follow up pasca radiasi. Pada pasien yang datang sudah dengan metastasis, lokasi penyebaran ke tulang paling sering dijumpai, yaitu pada 8 pasien (26.6%), diikuti hepar, paru, KGB non-regional, otak dan vagina (Tabel 6).

Sementara itu, dari data *follow-up* ditemukan metastasis pada 4 pasien. Satu pasien mengalami metastasis ke KGB inguinal pada 2 minggu pasca kemoradiasi, 1 pasien mengalami metastasis ke vertebra thorakolumbal pada 4 minggu pasca kemoradiasi, 1 pasien mengalami metastasis ke kolon pada 37 minggu pasca kemoradiasi, 1 pasien metastasis ke hepar pada 37 minggu pasca radiasi dan 1 pasien metastasis ke paru pada 103 minggu pasca radiasi.

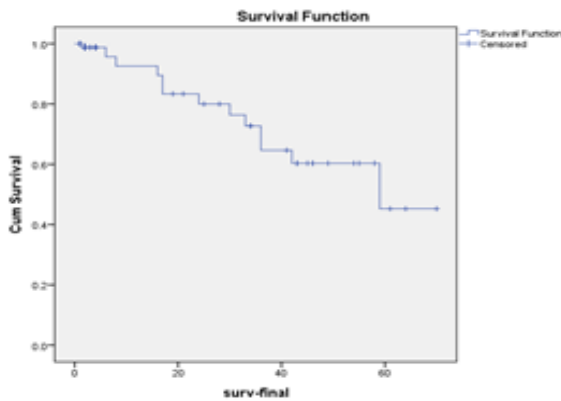
Tabel 6. Pola metastasis

| Lokasi (n=30) | n | % |
|---------------|---|------|
| Tulang | 8 | 26,6 |
| Hepar | 7 | 23,3 |
| Paru | 7 | 23,3 |
| KGB | 5 | 16,6 |
| Otak | 2 | 6,6 |
| Vagina | 1 | 3,6 |

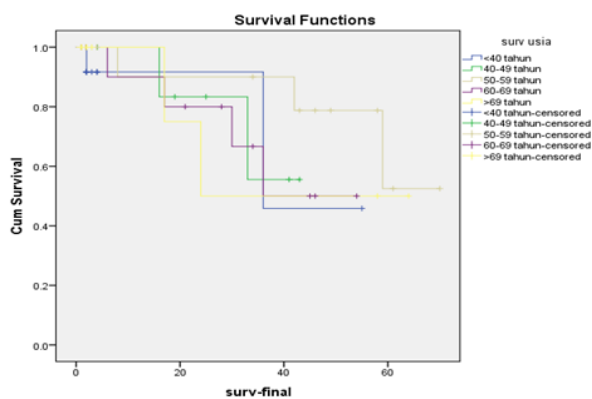
Analisis kesintasan

Follow-up pasien dilakukan dengan penelusuran rekam medik dan telepon ke setiap pasien. Dari 144 pasien, 26 pasien yang datang dengan kondisi metastasis tidak diikutsertakan dalam analisis kesintasan dengan Kaplan-Meier. Didapatkan kesintasan 3 tahun dan 5 tahun masing-masing 65% dan 45%, dengan median kesintasan 59 bulan (gambar 1).

Pada Gambar 2, ditampilkan angka kesintasan hidup berdasarkan usia. Dengan uji Kaplan-Meier didapatkan nilai $p=0.681$. Nilai median kesintasan untuk kelompok usia <40 tahun adalah 36 bulan, 60-69 tahun adalah 36 bulan.

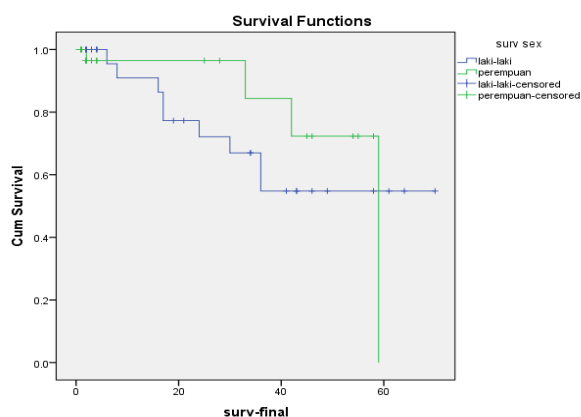


Gambar 1. Kurva kesintasan 3 tahun dan 5 tahun.



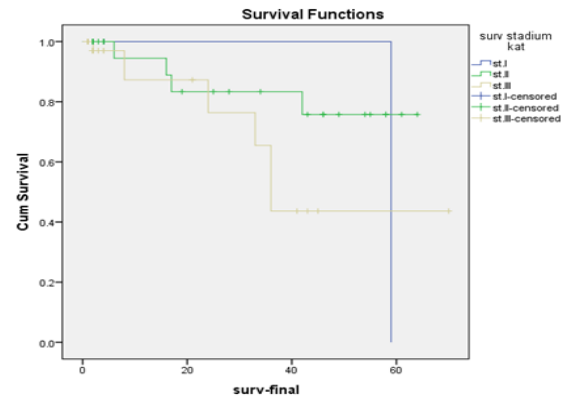
Gambar 2. Kurva kesintasan berdasarkan usia ($p=0,681$).

Analisis kesintasan berdasarkan jenis kelamin pada Gambar 3 menampilkan nilai $p=0.704$, dengan nilai median kesintasan pada laki-laki adalah 59 bulan.



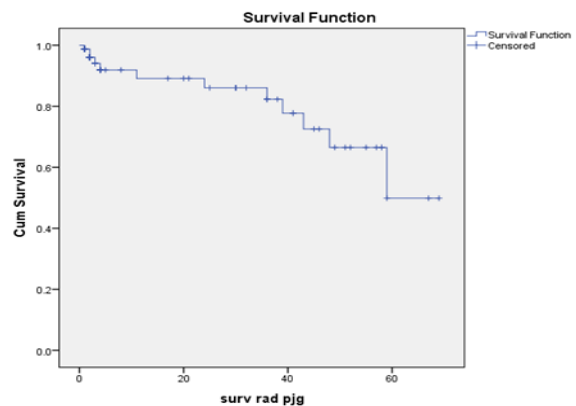
Gambar 3. Kurva kesintasan berdasarkan jenis kelamin ($p=0.704$)

Pada kurva analisis kesintasan berdasarkan stadium (Gambar 4), didapatkan nilai $p=0.260$ dengan median kesintasan pada stadium I adalah 59 bulan dan 36 bulan pada stadium III, sementara pada stadium II tidak didapatkan angka kesintasan median karena kurvanya berada di atas kesintasan 50%.



Gambar 4. Kurva kesintasan berdasarkan stadium ($p=0.260$)

Gambar 5 menampilkan hasil analisis kesintasan pada kelompok pasien dengan radiasi panjang. Angka kesintasan untuk 3 tahun adalah 91% dan angka kesintasan untuk 5 tahun adalah 78%. dan terendah pada kelompok usia >69 tahun yaitu 24 bulan. Pada kelompok usia 40-49 tahun dan 50-59 tahun tidak didapatkan angka median kesintasan karena kurva berada di atas kesintasan 50%.



Gambar 5. Kurva kesintasan pada kelompok radiasi panjang

Analisis bivariat antara respon radiasi dengan faktor usia, jenis kelamin, jenis histopatologi, OTT dan DTT tidak menunjukkan adanya korelasi yang signifikan (nilai $p > 0.05$) (Tabel 7).

Tabel 7. Analisis bivariat respon radiasi dengan karakteristik jenis kelamin, usia, histologi, stadium, *Overall Treatment Time* (OTT) dan *Delayed Treatment Time* (DTT)

| Variabel | | Respon radiasi (n=7) | | | Nilai p |
|---------------|------------------|----------------------|------------|-----------|---------|
| | | Stabil | Parsial | Progresif | |
| Jenis kelamin | Perempuan | 2 (66.7%) | 1 (33.3%) | 0 (0.0%) | .361 |
| | Laki-laki | 3 (75.0%) | 0 (0.0%) | 1(25.0%) | |
| Usia | < 50 tahun | 3 (75.0%) | 0 (0.0%) | 1(25.0%) | .805 |
| | > 50 tahun | 2 (66.7%) | 1 (33.3%) | 0 (0.0%) | |
| Histopatologi | Adenokarsinoma | 5 (83.3%) | 1 (16.7%) | 0 (0.0%) | .576 |
| | Signet ring cell | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1(100.0%) | |
| Stadium | II | 1 (50.0%) | 0 (0.0%) | 1(50.0%) | .361 |
| | III | 0 (0.0%) | 5 (100.0%) | 0 (0.0%) | |
| OTT | < 35hari | 2 (66.7%) | 1 (33.3%) | 0 (0.0%) | .147 |
| | >35 hari | 3 (75.0%) | 0 (0.0%) | 1 (25.0%) | |
| DTT | < 14 hari | 2 (66.7%) | 1 (33.3%) | 0 (0.0%) | .328 |
| | >14 hari | 3 (75.0%) | 0 (0.0%) | 1 (25.0%) | |

Diskusi

Estimasi data GLOBOCAN 2012 menyatakan bahwa kejadian kanker kolorektal lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan.¹ Data dari Divisi Bedah Digestif RS Cipto Mangunkusumo menampilkan bahwa angka kejadian pada laki-laki memang didapatkan lebih tinggi (52%) daripada perempuan. Sementara studi oleh Sudoyo et al. (2013) didapatkan angka kejadian kanker kolorektal yang lebih tinggi pada laki-laki (53.8%) dibandingkan perempuan (46.2%).^{3,4} Penelitian ini mendapatkan angka yang lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Dengan demikian, dapat dikatakan terdapat kesesuaian karakteristik mengenai jenis kelamin yaitu pasien kanker rektum laki-laki lebih banyak dibanding perempuan.

Pada penelitian ini, didapatkan rentang usia 23 tahun sampai dengan 86 tahun, dengan median usia 53 tahun. Mayoritas pasien berada pada rentang usia 50-59 tahun (30.6%). Hasil yang agak berbeda ditampilkan oleh data dari Divisi Bedah Digestif RSCM yaitu kelompok usia terbanyak adalah usia 45-53 tahun (21.8%), dengan usia termuda 18 tahun dan tertua 86 tahun. Sementara Sudoyo dkk.,⁴ mendapatkan pasien kanker kolorektal terbanyak pada kelompok usia 51-60 tahun. Haggard dan

Boushey⁶ menyatakan bahwa insiden kanker kolorektal meningkat setelah usia 40 tahun, dan meningkat tajam setelah usia 50 tahun.^{3,4,6}

Maka dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan karakteristik pasien dalam hal usia dari data-data sebelumnya dengan hasil penelitian ini. Perbedaan kelompok usia mayoritas pasien dapat berbeda karena penetapan kelompok usia yang tidak sama pada setiap studi, serta ada studi yang mengikutsertakan kanker kolon (kanker kolorektal).

Dalam kepustakaan, faktor risiko kanker rektum yang memiliki kaitan erat dengan kejadian kanker rektum adalah penambahan usia, jenis kelamin laki-laki, rokok dan konsumsi alkohol berlebihan.^{8,15,16,17,18} Riwayat merokok dijumpai pada 41 pasien (28.5%), namun riwayat konsumsi alkohol hanya dijumpai pada 2 pasien saja. Peran obesitas sebagai faktor risiko kanker rektum belum tegak. Beberapa studi belum dapat menemukan hubungan yang kuat antara obesitas dengan kanker rektum, walaupun untuk beberapa jenis kanker, seperti kanker Pada penghitungan Indeks Massa Tubuh (IMT), terdapat hanya 2.1% pasien obesitas yang merupakan bagian dari kelompok pasien kanker kolorektal. Tentu saja hal ini belum menyim-

pulkan tidak adanya hubungan antara obesitas dengan kanker rektum, karena studi ini hanya bersifat deskriptif. Untuk menemukan hubungannya, diperlukan studi lebih lanjut.

Terdapat kesesuaian dengan data dari Divisi Bedah Digestif RSCM mengenai dua gejala klinis awal yang paling banyak dijumpai pada kanker rektum, yaitu perubahan pola defekasi dan perdarahan.

Lebih dari 80-90% kanker rektum memiliki jenis histopatologi adenokarsinoma. Uji lokal oleh Kristianto dkk.,³ juga menemukan bahwa adenokarsinoma merupakan tipe histopatologi dominan (71.6%). Pada penelitian ini, tipe histopatologi yang terbanyak adalah adenokarsinoma yaitu 119 (88.1%).

Di RS Cipto Mangunkusumo, kebanyakan pasien berada dalam stadium lanjut lokal. Divisi Bedah Digestif RSCM melaporkan bahwa hampir setengah dari pasiennya dijumpai pada stadium III (44.4%).³ Mayoritas pasien yang dikirim ke Departemen Radioterapi RSCM berada pada stadium IIIB sebanyak 25 pasien (17.4%), dengan keseluruhan stadium III berjumlah 55 pasien (38.2%). Hal ini dapat mencerminkan keterlambatan diagnosis kanker rektum terutama di negara berkembang seperti di Indonesia. Sudah lanjutnya stadium kanker saat diagnosa awal maupun saat memulai pengobatan, mempengaruhi prognosis pasien dalam hal kesintasan.

Radioterapi saat ini berperan penting terutama dalam masa pre-operatif, dimana toksisitas radiasi lebih dapat ditoleransi, selain yang utama adalah adanya manfaat peningkatan kontrol lokal dan kesintasan.¹⁷⁻¹⁹ Pemberian kemoterapi konkuren dengan radiasi tercatat pada 43 pasien (29.8%) pasien, dengan regimen yang digunakan adalah *capecitabine* oral. Kemoradiasi meningkatkan angka kesintasan menjadi sekitar 67-76% dan menurunkan angka rekurensi lokal menjadi sekitar 12-14%. Baker dkk.,²⁰ melaporkan hasil studi dari *German Rectal Cancer Study Group* yang membandingkan pemberian kemoradiasi pre-operatif dan post-operatif pada kanker rektum T3-4 atau N positif, bahwa kemoradiasi pre-operatif memberikan kesintasan 5 tahun sebesar 76% dengan rekurensi lokal 6% dalam 5 tahun. *Capecitabine* dalam bentuk oral saat ini lebih banyak digunakan karena lebih praktis daripada pemberian kemoterapi 5FU per infus dan memiliki efektivitas yang serupa.¹⁹⁻²¹

Dari penelusuran data di rekam medik maupun registrasi kamar operasi, didapatkan 7 pasien menjalani reseksi setelah radiasi panjang (23-25 x 1.8-2.0 Gy), dan 7 pasien menjalani reseksi dalam 3-6 hari setelah radiasi pendek (5x5 Gy). Data mengenai riwayat operasi pada pasien lain tidak ditemukan.

Penilaian respon radiasi dilakukan dengan cara membandingkan ukuran tumor dari pencitraan (CT scan/MRI) sebelum dan sesudah radiasi dengan metode RECIST 1.1, yang dinilai pada pasien yang menjalani radiasi panjang (23-25 x 2 Gy) dan lengkap. Pada penelitian ini, hanya 7 pasien yang memenuhi kriteria penilaian. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara respon radiasi dengan berbagai faktor (jenis kelamin, usia, histologi, stadium, OTT dan DTT) yang didapatkan pada penelitian ini. Hal ini dapat disebabkan oleh jumlah sampel yang sedikit. Untuk dapat digunakan dalam populasi yang sebenarnya diperlukan jumlah sampel yang lebih besar.

Hasil analisis kesintasan tidak dapat dibandingkan dengan data kesintasan nasional karena saat ini data tersebut belum tersedia.

Kesimpulan dan saran

Karakteristik pasien kanker rektum di Departemen Radioterapi RSCM sama dengan hasil dari berbagai studi sebelumnya, kecuali karakteristik usia. Kesintasan 3 dan 5 tahun masing-masing adalah 65% dan 45%. Hasil ini lebih rendah dibandingkan dengan kesintasan kanker rektum secara global. Mayoritas pasien pada penelitian ini termasuk dalam stadium \geq III. Semakin lanjutnya stadium mempengaruhi prognosis pasien dalam hal kesintasan.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah sedikitnya jumlah sampel yang dapat dilakukan penilaian respon radiasi dan korelasi respon radiasi dengan berbagai faktor. Pada penelitian ini juga sulit untuk menilai pola rekurensi lokal karena kurang lengkapnya data pada rekam medik. Untuk mendapatkan hasil penelitian dengan validitas yang lebih tinggi, dibutuhkan pencatatan rekam medik dan *follow up* pasien yang lebih baik. Oleh karena itu diharapkan kesadaran petugas kesehatan, terutama dokter, untuk melakukan pengisian rekam medik secara lengkap dan meningkatkan kepatuhan pasien dalam menjalani *follow-up* melalui komunikasi serta edukasi yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. GLOBOCAN. [Internet]; 2012 [cited 2014 September 10]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Kelompok Kerja Adenokarsinoma Kolorektal Indonesia. Pengelolaan Karsinoma Kolorektal: Suatu Panduan Klinis Nasional [Internet]. November 2004 [Cited September 2014]. Available form url: [http://download.ikabdi.org/Panduan_KKR_\(radioterapi_updated\).doc](http://download.ikabdi.org/Panduan_KKR_(radioterapi_updated).doc)
3. Kristianto Y, Basir I. Epidemiological Evaluation of Colorectal Cancer at Ciptomangunkusumo Hospital from 2000-2010. In: Jakarta 7th Digestive Week. 2012. Jakarta.
4. Sudoyo A, Basir I, Pakasi L, Lukman M. Chemotherapy for advanced colorectal cancer among Indonesians in a private hospital in Jakarta.: Survival when best treatment is given. *Indo J of Gastroenterol Hepatol Digest Endosc* 2013;14(1):1-8.
5. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets. 2012 [Internet]. 2012 [Cited June 2015]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
6. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22; 191-97.
7. Gunderson L, Tepper J. *Clinical Radiation Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2007.
8. Palta M, Willet CG, Czito BG. Cancer of The Colon and Rectum. In Halperin EC, editor. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.1215-31.
9. Bengt G. Radiotherapy in rectal cancer. *British Medical Bulletin*. 2002; p.64.
10. Jacob S, Ng W, Asghari W, Delaney GP, Barton MB. Chemotherapy in rectal cancer: variation in utilization and development of an evidence-based benchmark rate of optimal chemotherapy utilization. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10(2):102-7.
11. Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, Hu K, Shasha D. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *The Oncologist* 2002;7(6):492-508.
12. Chung MJ, Chung SM, Kim JY, Ryu MR. Prognostic significance of serum carcinoembryogenic antigen normalization on survival in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Cancer Res Treat*. 2013; 45(3): p. 186-92.
13. Bese N, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007;68(3):654-61.
14. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? a systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21(3):555-63.
15. Tsoi KKF, Pau CYY, Wu KK, Chan FKL, Griffiths S, Sung JJY. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:682-88.
16. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755-65.
17. Cox CD, Ang KK. *Radiation Oncology Technique and Results*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
18. Beyzadeoglu M, Ebruli C, Ozyigit G. *Basic of Radiation Oncology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p.485-94.
19. Shivnani AT, Small Jr W, Stryker SJ, Kiel KD, Lim S, Halverson AL, et al. Preoperative chemoradiation for rectal cancer: results of multimodality management and analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 2007; 193(3):389-93.
20. Baker B, Salameh H, Al-Salman M, Daoud F. How does preoperative radiotherapy affect the rate of sphincter-sparing surgery in rectal cancer?. *Surgical Oncol*. 2012; 21(3):e103-9.
21. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):479-88.



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Laporan Kasus

TERAPI RADIASI *EX JUVANTIBUS* PADA TUMOR REGIO PINEAL

Arry Setyawan, Soehartati Gondhowiardjo

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

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Desember 2015
- Disetujui Desember 2015

Alamat Korespondensi:

dr. Arry Setiawan

E-mail: @gmail.com

Tumor regio pineal bertanggungjawab pada lebih kurang 0,5% dari semua tumor sistem saraf pusat pada dewasa, 1% pada dewasa muda, dan 2,7% pada anak-anak. Karena tindakan operasi dan biopsi dikaitkan dengan tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi, banyak institusi kesehatan menggunakan radioterapi lokal tumor dengan dosis 2000 cGy sebagai radiasi *ex juvantibus*. Jika tumor cukup radioresponsif, maka tumor dianggap sebagai germinoma, dan selanjutnya dilakukan radiasi kraniospinal (dosis total 3000 cGy). Tetapi jika tumor relatif radioresistan, maka radiasi dilanjutkan pada lokal tumor atau operasi reseksi tumor kemudian disarankan pada beberapa kasus. Seorang anak laki-laki, usia 12 tahun dirujuk ke Departemen Radioterapi RSCM paska pemasangan VP shunt. Riwayat parestesia di kedua tangan sejak 2 bulan sebelum shunting, yang dirasakan memberat. Gejala klinis dan CT kepala menunjukkan perbaikan paska pemasangan *shunting*. Massa didiagnosa banding sebagai germinoma atau pineoblastoma. Saat pemeriksaan awal di Departemen Radioterapi, pasien tanpa keluhan dengan KPS 100%. Pemeriksaan neurologi tidak ditemukan kelainan objektif, dengan hasil pemeriksaan endokrinologi dalam batas normal. Hasil pemeriksaan MRI kepala 2 bulan kemudian menunjukkan pembesaran-volume tumor 2 kali ukuran sebelumnya. Tetap tidak ditemukan kelainan secara klinis. Dilakukan radiasi *ex juvantibus* pada lokal tumor, sebanyak 10 fraksi dengan total dosis 2000 cGy. Didapatkan pengecilan volume tumor yang signifikan berdasarkan MRI evaluasi (regresi 95%). Tumor pineal tersebut dianggap sebagai suatu jenis Germinoma, dan selanjutnya dilakukan radiasi kraniospinal.

Kata kunci : tumor region pineal, radioterapi *ex juvantibus*, germinoma, kraniospinal

Pineal tumor covered less than 0.5 % from the total of central nervous system tumor in adults, 1% in young adult, and 2.7% in children. Surgery and biopsy are associated with high incidence of morbidity and mortality, thus many institutions applied local irradiation with the total dose of 2000 cGy as radiation ex juvantibus. If the tumor is radiosensitive, the tumor is classified as germinoma or pineoblastoma, in which craniospinal irradiation will be done with total dose of 3000 cGy. On the other hand, if the tumor is categorised as radioresistant, irradiation will be applied only to local tumor, or in some cases, resection is recommended. A 12 year old boy, referred to Radiotherapy Department Cipto Mangunkusumo Hospital post VP Shunt, with the history of paresthesia on both upper extremities since 2 months prior to VP shunt. Signs, symptoms, and CT scan showed an improvement post VP shunt. The tumor was diagnosed as germinoma or pineoblastoma. During anamnesis and physical examination, the patient has no complaint with the karnofsky scale of 100%. There were no abnormalities in neurological and endocrinology examination. Latest MRI examination performed 2 months after, showed a double fold increase in tumor volume. Irradiation ex juvantibus on the local tumor was delivered in 10 fraction with total dose of 2000 cGy. Evaluation of MRI post irradiation showed a significant reduction in the tumor volume (95%). With this result, this pineal tumor was diagnosed as germinoma. Therefore, craniospinal irradiation was performed consecutively.

Keywords: pineal region tumor, ex juvantibus radiotherapy, germinoma, craniospinal

Pendahuluan

Tumor regio pineal bertanggungjawab pada lebih kurang 0,5% dari semua tumor sistem saraf pusat pada dewasa, 1% pada dewasa muda (usia 20-34 tahun), dan 2,7% pada anak-anak (usia 1-12 tahun). Karena sangat jarang, kelainan klinis pada penderitanya tidak dicurigai berhubungan dengan tumor pineal sebelum dilakukan pemeriksaan radiologi, dan lebih sering dikaitkan dengan jenis tumor otak lainnya. Lesi didaerah pineal yang terdeteksi, dapat berupa kelainan non-neoplasma (contohnya kista pineal) maupun kelainan neoplasma.¹

Tinjauan umum

1. Anatomi

Kelenjar pineal adalah organ yang terletak di garis tengah otak, posterior dari ventrikel III pada sisterna quadrigeminal. Organ ini dikelilingi oleh berbagai struktur, yaitu splenium dari *corpus callosum* di bagian atas, *thalamus* di lateral, dan *quadrigeminal plate* serta *vermis* serebeli di bagian bawah, yang kesemuanya membentuk batas anatomi. Secara histologi, parenkim kelenjar pineal manusia terbentuk dari pineosit dengan sedikit astrosit sebagai jaringan pendukung, terbagi dalam lobus-lobus dan disisipi oleh leptomeningen

2. Fungsi kelenjar pineal

Kelenjar pineal masuk kedalam golongan kelenjar endokrin yang memiliki beberapa fungsi penting, antara lain sintesa dan sekresi melatonin, meskipun masih

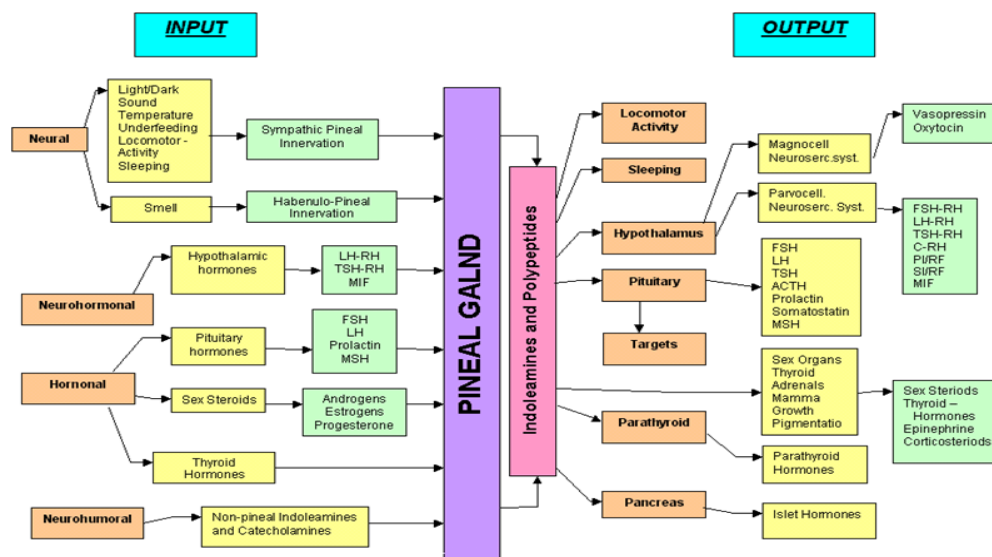
banyak fungsi lain yang masih belum secara jelas diketahui pada manusia. Secara fisiologis, bersama dengan kelenjar hipotalamus, kelenjar pineal mengontrol dorongan seksual, lapar, haus dan jam biologis yang menentukan proses penuaan normal tubuh (gambar 1).²

3. Histopatologi dan klasifikasi

Tumor di regio pineal terdiri dari kelompok keganasan yang cukup bervariasi, karena kelenjar itu sendiri, tersusun dari berbagai jenis sel yang masing-masing dapat mengalami degenerasi ganas, dan adanya struktur otak disekitarnya yang berbatasan langsung (Tabel 1).³

Tumor pineal diklasifikasikan ke dalam *germ cell tumors* (GCT), *pineal parenchymal tumors* (PPT), glioma, tumor rhabdoid/teratoid atipikal (AT/RT), dan jenis tumor lain seperti yang saat ini sering dideskripsikan, *papillary tumors of the pineal region*. GCT adalah subtype terbanyak, angka insidensi berdasarkan literatur mencapai 50-75% dari seluruh tumor regio pineal. Subtype ini berasal dari sel germinal pluripoten, yang memiliki kemampuan potensial untuk berdiferensiasi embrional dan ekstra-embrional. Berdasarkan teori, sel germinal dianggap keliru bermigrasi ke regio pineal selama proses embriogenesis.³⁻⁵

Sistem klasifikasi tumor SSP berdasarkan WHO, membagi GCT menjadi 2 kelompok, Germinoma (subtype terbanyak) dan Non-germinoma (NGGCT). GCT dapat tumbuh dalam bentuk *pure* (hanya satu jenis sel) atau dalam bentuk campuran.³⁻⁵



Gambar 1. Skema fungsi kelenjar pineal.²

PPT adalah bentuk tumor pineal kedua terbanyak, mewakili 14-27% dari seluruh tumor pada regio tersebut. Dalam klasifikasi WHO, PPT dikelompokkan menjadi pineositoma (insidensi bervariasi antara 14-60%), pineoblastoma (mencapai 45% kasus), *PPT of intermediate differentiation*, dan tumor papiler regio pineal. Tumor jenis lain di regio ini, dapat berasal dari stroma pendukung kelenjar pineal, termasuk didalamnya yaitu glioma, astrositoma fibrillary, astrositoma anaplastik, glioblastoma, dan astrositoma pilositik.³

Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation (PPTID) adalah entitas baru yang dimasukkan ke dalam klasifikasi WHO, dengan persentase kasus sekitar 10-20% dari keseluruhan tumor regio pineal. PPTID lebih agresif dibandingkan pineositoma. Tidak ada perbedaan insidensi berdasarkan jenis kelamin, dapat terjadi pada semua kelompok usia, terutama pada usia paruh baya. Oleh karena itu, massa pineal yang ditemukan pada kelompok usia tersebut, lebih sesuai diduga sebagai PPTID.^{3,6}

Tabel 1. Klasifikasi histopatologi tumor pineal.³

| Histopatologi | |
|-----------------------------------|--|
| Germ Cell Tumours (GCTs) | <i>Germinoma (histological equivalent of testicular seminoma)</i> <i>Secreting GCT (NGGCT – Non Germinomatous Germ Cell Tumour – Approximately 80% AFP and/or HCG secreting)</i> <i>Embryonal Carcinoma</i> <i>Teratoma</i> |
| Pineal Parenchymal Tumours | <i>Pineocytoma</i> <i>Pineoblastoma – managed along the same lines as Primitive Neuroectodermal Tumour (PNET)</i> <i>Pineal Tumours of Intermediate Differentiation (PTID)</i> <i>Papillary Pineal Tumour</i> |
| Astrocytic Tumours | <i>Low-grade and High-grade astrocytic tumours</i> <i>Tectal Plate Tumours</i> |

4. Manifestasi klinis

Tanda dan gejala klinis pada pasien tumor regio pineal berupa gejala peningkatan tekanan intrakranial dan/atau gejala fokal terkait keberadaan tumor pineal itu sendiri. Durasi gejala sebelum diagnosis ditegakkan berkaitan

dengan kecepatan pertumbuhan tumor dan secara tipikal cukup lama pada jenis tumor germinoma dan *low grade parenchymal pineal* dibandingkan NGGCT maligna dan pineoblastoma. Waktu median sejak timbulnya gejala sampai diagnosa ditegakkan berada dalam interval 20-30 bulan, namun dapat lebih cepat, terlepas dari jenis histopatologi tumor, dikarenakan timbulnya gejala peningkatan tekanan intrakranial karena obstruksi aquaduktus. Tumor di regio pineal juga dapat menekan dan menginvasi *tectal plate* yang menyebabkan sindroma Parinaud (*upwards gaze and convergence paralysis*).³

5. Pemeriksaan radiologi

Neuroimaging saat ini memberikan kontribusi yang sangat besar dalam menegakkan diagnosis tumor intrakranial dengan lebih tepat termasuk tumor regio pineal. MRI adalah pemeriksaan yang optimal, walaupun CT scan lebih spesifik dalam mendeteksi kalsifikasi. CT scan umumnya menjadi pilihan pertama pemeriksaan radiologi pada situasi akut atau emergensi, oleh karena itu lebih sering dilakukan dibanding MRI. Penilaian yang tepat harus memperhatikan gambaran MRI normal dan lesi jinak yang tipikal pada regio pineal (contohnya kista simpel pineal).³

Germinoma secara tipikal terjadi pada dekade kedua dan lebih banyak terjadi pada pria dibandingkan wanita (10:1). Pada pemeriksaan MRI, GCT umumnya tampak berupa massa padat yang relatif isointen atau hiperinten dibandingkan kortek serebri, dan menyangat prominen setelah pemberian kontras. Identifikasi lemak, kalsifikasi, atau kista intratumoral dikaitkan dengan adanya komponen teratoma matur. Pada sekuen *diffusion weighted imaging* (DWI), germinoma menunjukkan gambaran restriksi difusi atau akan terlihat isointen, dimana hal ini menjadi ciri tumor-tumor yang hiperseluler. Pada kasus germinoma intrakranial, sekitar 30% subyek memperlihatkan *bifocal disease*, istilah untuk tumor primer konkuren di regio pineal dan suprasela/parasela. Keadaan tersebut saat ini lebih diterima sebagai kondisi primer bifokal yang sebenarnya dibandingkan sebagai metastasis.³

Teratoma regio pineal memiliki komponen dengan variasi maturitas jaringan yang beragam, terjadi pada usia yang lebih muda dibandingkan germinoma (tipikal terjadi pada dekade pertama). Struktur jaringan matur seperti rambut, gigi, tulang, dan lemak umumnya dapat

terlihat, disertai komponen kistik dan juga perdarahan. GCT maligna terjadi lebih jarang dan sulit dibedakan dengan gambaran radiologi jenis tumor regio pineal lainnya.³

Tumor yang berasal dari sel pineal yaitu pineoblastoma (WHO grade IV) dan pineositoma (WHO grade I). Pineoblastoma dipertimbangkan masuk kedalam kategori *Primitive Neuro Ectodermal Tumours* (PNET). Oleh karena itu, pineoblastoma memiliki gambaran radiologi yang serupa dengan meduloblastoma, seperti perdarahan, nekrosis, dan diseminasi cairan serebrospinal. Secara tipikal, pineoblastoma sering dijumpai pada anak-anak, sedangkan pineositoma terjadi pada usia yang lebih tua (pasien usia paruh baya). Pineositoma masuk ke golongan yang lebih kurang agresif, menunjukkan sinyal sekuen T2 yang tinggi pada MRI disertai dengan komponen kalsifikasi.³

Dengan adanya kemungkinan penyebaran tumor ke neuro-aksis, diperlukan pemeriksaan myelogram sebagai penunjang sitologi LCS, walaupun bukti metastasis leptomenigeal secara radiologi hanya ditemukan kurang dari 10%. Sangat disarankan dilakukan pemeriksaan MRI kraniospinal sebelum tindakan operasi, karena komponen darah (paska operasi) di spinal akan menyulitkan interpretasi hasil.³

Terdapat beberapa ciri imaging yang hampir serupa dari berbagai tumor di regio pineal, menjadikan pemeriksaan MRI saja tidak cukup untuk menentukan subtype tumor.³

6. Pemeriksaan cairan otak

Persentase sitologi positif dari analisa cairan otak pada pasien germinoma intrakranial berada dalam rentang yang sangat luas (0-100%), hal ini dikarenakan fakta bahwa mayoritas penelitian memasukkan pasien-pasien yang terdiagnosis berdasarkan pemeriksaan radiologi saja (germinoma yang tidak dibuktikan secara histologi). Sebuah penelitian dengan jumlah subyek 42 pasien, sitologi positif ditemukan pada 52% sampel. Penelitian ini menggunakan metode deteksi *cytocentrifugation*, yang disimpulkan memiliki sensitivitas lebih tinggi dibandingkan metode lain (*wet film*, *milipore filter*, dan *cell culture*).⁷ Pada tabel 2 dapat dilihat insiden cairan otak positif pada berbagai penelitian.⁸⁻¹³

Tabel 2. Insidensi sitologi LCS positif pada Intrakranial Germinoma.⁸⁻¹³

| Penelitian | % Sitologi positif |
|--|--------------------|
| Legido dkk | 14,3% (1/7) |
| Children's Hospital of Philadelphia, 1989 | |
| Dattoli dan Newall | 7,7% (1/13) |
| New York University, 1990 | |
| Huh dkk | 13,3% (2/15) |
| Seoul National University, 1996 | |
| Haddock dkk | 12,0% (3/25) |
| Mayo Clinic, 1997 | |
| Aoyama dkk | 12,0% (3/25) |
| Multi-Institution Northern Japan Collaboration, 1996 | |
| Sawamura dkk | 17,6% (3/17) |
| University of Hokkaido, 1998 | |

7. Radiasi diagnostik (Radiasi *ex juvantibus*)

Karena tindakan operasi dan biopsi dikaitkan dengan tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi, banyak institusi kesehatan menggunakan radioterapi lokal tumor dengan dosis 2000 cGy sebagai radiasi *ex juvantibus* (CT scan kepala pada kasus-kasus sebelumnya yang sudah terbukti *pure* germinoma secara histopatologi, menunjukkan respon tumor yang signifikan dengan dosis radiasi ≤ 2000 cGy).¹⁴ Jika tumor cukup radioresponsif, maka tumor dianggap sebagai germinoma, dan selanjutnya dilakukan radiasi kraniospinal sampai dosis total 3000 cGy. Tetapi jika tumor relatif radioresistan, maka radiasi dilanjutkan pada lokal tumor atau operasi reseksi tumor kemudian disarankan pada beberapa kasus.

Sebagian besar klinisi tetap menganjurkan biopsi untuk diagnosis, dengan alasan bahwa jenis pineoblastoma dan sebagian non-germinoma juga dapat mengecil setelah radiasi diagnostik yang kemudian secara tidaktepat dianggap sebagai germinoma, serta karena spektrum variasi histologi yang luas yang membutuhkan strategi pengobatan berbeda. Sebagai contoh, prognosis yang buruk dari pineoblastoma dan tumor sinus endodermal membutuhkan skema tatalaksana yang radikal dengan kemungkinan pertimbangan kemoterapi.^{14,15} Sebuah penelitian multisenter yang dilakukan di Prancis pada biopsi stereotaktik terhadap

tumor pineal antara tahun 1975 sampai 1992, mengungkapkan fakta angka mortalitas hanya sekitar 1,3%, morbiditas 0,8%, dengan pencapaian diagnosis mencapai 94%.¹⁶ Kemajuan teknik operasi mikroskopis dan *open biopsy* dihubungkan dengan rendahnya angka mortalitas dan morbiditas tersebut. Beberapa klinisi lebih menyukai biopsi terbuka karena adanya kemungkinan *sampling error* pada jenis tumor yang cukup heterogen ini.¹⁷

8. Tatalaksana bedah

Anak-anak dengan tumor regio pineal sebagian besar datang dengan hidrosefalus obstuktif karena tumor. Tatalaksana *VP shunt* kemudian mampu mengatasi gejala akibat peningkatan tekanan intrakranial. Salah satu yang menjadi perhatian tindakan *VP shunt* adalah kemungkinan adanya penyebaran tumor intrakranial ke abdomen. Bagaimanapun tindakan *shunting* harusnya tidak menjadi kontraindikasi, karena laporan terkait hal tersebut diatas relatif kecil.^{18,19}

Pada umumnya, tindakan reseksi tumor memberikan kesempatan yang lebih tinggi untuk lokal kontrol yang baik. Sebuah penelitian retrospektif, memperlihatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada keluaran klinis pada tindakan biopsi saja dibandingkan reseksi total atau parsial, karena sebagian besar pasien (khususnya germinoma) membutuhkan radioterapi dan atau kemoterapi paska operasi, namun komplikasi paska operasi yang lebih berat dialami pada kelompok reseksi.²⁰ Dapat disimpulkan bahwa, tujuan utama operasi sedikit terbatas pada usaha mendapatkan sampel yang adekuat untuk kepentingan pemeriksaan histologi, sehingga dapat memperkecil resiko ketidaktepatan diagnosis khususnya pada jenis GCT campuran.

Tatalaksana radioterapi

Salah satu topik perdebatan tatalaksana radioterapi tumor regio pineal adalah terkait target atau volum radiasi. Tabel 3 menjelaskan beberapa hasil penelitian pada radiasi kraniospinal terhadap germinoma, dengan hasil yang cukup memuaskan, angka bebas kekambuhan 10 tahun mencapai 90%.^{10,12,21-23}

Hasil Penelitian Sung dkk.,²⁴ sepertinya memberikan alasan paling kuat dilakukannya radiasi kraniospinal pada semua pasien germinoma. Metastasis spinal terjadi pada 6 pasien dari 14 pasien yang tidak mendapat radiasi neuro-aksis. Penelitian Mayo Clinic melaporkan kekambuhan intrakranial (di luar portal radiasi) dalam 5 tahun mencapai 45% pada pasien yang tidak di radiasi seluruh kepala (WBRT). Pasien yang hanya mendapat radiasi *involved field*, memiliki angka bebas penyakit dalam 5 dan 10 tahun cukup rendah (29% dan 0%), sedangkan yang mendapat radiasi *whole brain* dan kraniospinal mencapai 94%.¹¹

Ayudin dkk.,²⁵ mengemukakan fakta bahwa, respon patologis tercapai dengan pemberian dosis 1600 cGy.²⁵ Namun beberapa penelitian menyarankan penggunaan dosis 4000 sampai 4500 cGy ke tumor primer jika radioterapi digunakan sebagai terapi definitif.^{10,21,22}

Ilustrasi kasus

Kasus 1

Seorang anak laki-laki, usia 12 tahun dirujuk ke Departemen Radioterapi RSCM paska pemasangan VP shunt. Riwayat parestesia di kedua tangan sejak 2 bulan sebelum shunting, yang dirasakan memberat. Pasien

Tabel 3. Keluaran klinis radiasi kraniospinal pada germinoma intracranial.^{10,12,21-23}

| Penelitian | Jumlah Pasien | Hasil Penelitian |
|---|---------------|--|
| Aoyama dkk | 23 | RFS 10-tahun, 90% |
| Multi-Institution Northern Japan Collaboration Dearnaley dkk | 34 | OS 5 dan 10-tahun, 87,1% dan 69,4%; CSS 5 dan 10-tahun, 86,5% |
| Royal Marsden Hospital Huh dkk | 32 | OS 5 dan 10-tahun, 96,9% |
| Seoul National University Shibamoto dkk | 40 | RFS 5 dan 10-tahun, 91,0% |
| Kyoto University Shirato dkk | 16 | CSS 10-tahun, 100% |
| Hokkaido University | | |

kemudian mengalami gejala mual, muntah, pandangan kabur sampai gelap yang terjadi sementara. Pada pemeriksaan MRI kepala ditemukan massa di regio pineal dengan volume 5 cc disertai *ventriculomegali* dengan tanda-tanda peninggian tekanan intraventrikel. Gejala klinis dan CT kepala menunjukkan perbaikan paska pemasangan *shunting*. Massa didiagnosa banding sebagai germinoma atau pineoblastoma.

Saat pemeriksaan awal di Departemen Radioterapi, pasien tanpa keluhan dengan KPS 100%. Pemeriksaan neurologi tidak ditemukan kelainan objektif, dengan hasil pemeriksaan endokrinologi dalam batas normal (Tabel 4).

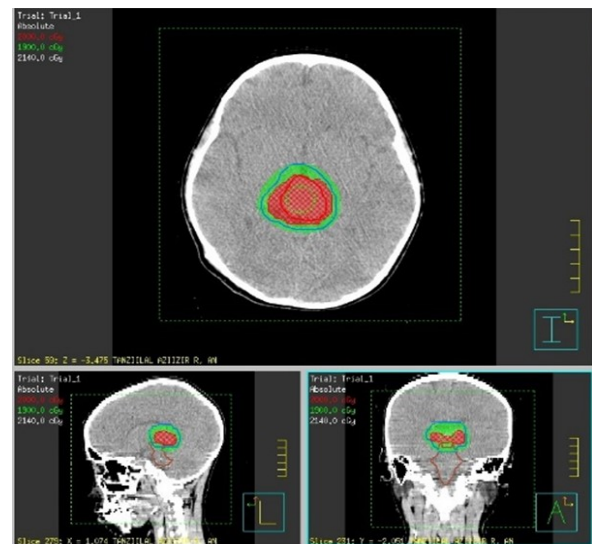
Tabel 4. Hasil pemeriksaan endokrinologi menunjukkan nilai normal pada semua item.

| Pemeriksaan | Hasil | Nilai normal |
|----------------------|--------------------|--------------|
| AFP | 3,8 | <5,8 |
| Beta-HCG | 1,93 | <2 |
| ACTH | 4,1 | 0.0-10.2 |
| Kortisol | 4,76 | 4,30-22,40 |
| Free-T4 | 1,04 | 0,89-1,76 |
| TSH sensitif | 0,316 | 0,5-5,0 |
| <i>Bone age test</i> | <i>Average boy</i> | - |

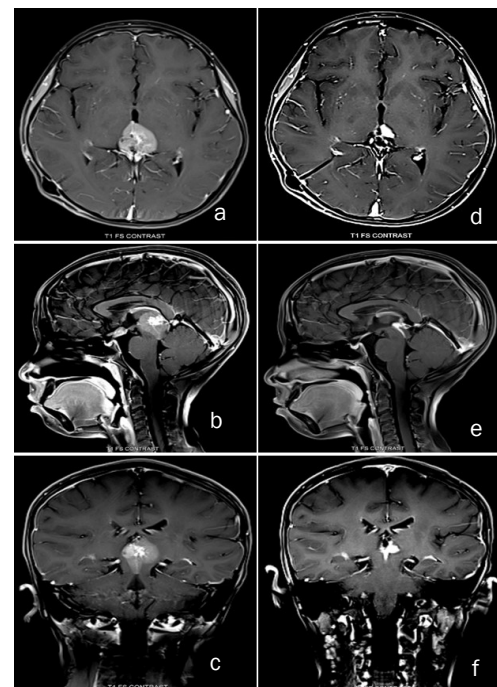
Berdasarkan keputusan multidisiplin, tanpa keluhan klinis maka tindakan radioterapi dan/atau bedah ditunda sampai timbul perburukan gejala klinis atau pemeriksaan radiologi. Hasil pemeriksaan MRI kepala 2 bulan kemudian, menunjukkan pembesaran volum tumor dua kali lipat dari sebelumnya. Tetap tidak ditemukan kelainan secara klinis. Dilakukan radiasi diagnostik pada lokal tumor, sesuai dengan literatur yang kemudian disepakati bersama dengan keluarga pasien, radiasi pada lokal tumor sebanyak 10 fraksi dengan total dosis 2000 cGy (Gambar 2). Radiasi lokal dilakukan sesuai dengan jadwal, selesai dalam waktu 2 minggu (5 fraksi per minggu). Paska radiasi lokal tumor dilakukan MRI evaluasi yang hasilnya dibandingkan dengan MRI pre radiasi (Gambar 3). Didapatkan perbedaan volume tumor yang signifikan, dari volume awal 11 cc menjadi 0,5 cc setelah pemberian dosis radiasi 2000 cGy.

Oleh karena itu berdasarkan respon radiasi, tumor pineal tersebut didiagnosa sebagai suatu jenis germinoma, dan selanjutnya dilakukan radiasi kraniospinal sesuai dengan protokol. Dosis radiasi kraniospinal diberikan

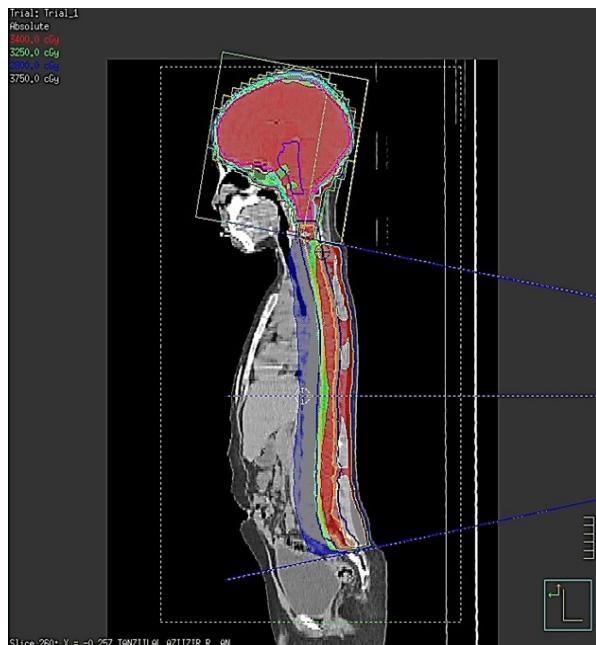
dengan total dosis pada tumor lebih dari 5000 cGy. Dengan memperhitungkan dosis toleransi batang otak, maka diberikan radiasi 3400 cGy dalam 19 fraksi (180 cGy perfraksi dengan asumsi efek radiobiologi ke jaringan sehat relatif lebih kecil dibandingkan dosis perfraksi lainnya) (Gambar 4).



Gambar 2. *Treatment Planning* dengan teknik IMRT pada lokal tumor regio pineal. Fiksasi menggunakan masker kepala. Sebaran dosis pada daerah radiasi ditunjukkan dengan warna merah dan hijau dengan keterangan besar dosis di sudut kiri atas (sebagian besar volume mendapat dosis 2000 cGy).



Gambar 3. Hasil pemeriksaan MRI Kepala pre radiasi lokal 2000 cGy potongan (a) aksial, (b) sagital, dan (c) koronal, dengan volume 11 cc dengan penurunan signifikan menjadi 0,5 cc berdasarkan hasil pemeriksaan MRI paska radiasi (d,e,dan f).



Gambar 4. *Treatment Planning* radiasi kraniospinal, garis biru tua menunjukkan kanalis spinalis dan garis biru muda menunjukkan target radiasi kepala. Sebaran dosis radiasi yang diterima digambarkan dengan perbedaan warna merah, hijau, dan biru dengan keterangan di kiri atas gambar.

Kasus 2

Anak laki-laki usia 6 tahun, dirujuk ke Departemen Radioterapi RSCM dengan penurunan kesadaran. Riwayat muntah dan kejang spontan 2 minggu sebelum pasien dirujuk. Saat keluhan neurologis timbul, dilakukan pemeriksaan CT scan Kepala dengan hasil ditemukan massa tumor disertai tanda sumbatan cairan otak. Kesadaran pasien menurun, dan sedikit mengalami perbaikan paska tindakan *shunting*. Saat dirujuk pasien dalam perawatan ICU, GCS 6, dengan dukungan alat bantu napas. Dengan temuan objektif radiologi dan

kondisi klinis yang memburuk, dilakukan radiasi emergensi sebagai terapi dan diagnostik atas persetujuan bersama keluarga pasien.

Selama radiasi lokal tumor, dengan rencana awal 2000 cGy dalam 10 fraksi, kesadaran pasien membaik dengan GCS yang meningkat. Paska radiasi lokal, pasien *compos mentis* (GCS 15) dan kondisi umum baik, sehingga diputuskan untuk diberikan radiasi kraniospinal dengan dosis total pada tumor hingga 5000 cGy. Radiasi kraniospinal diberikan dengan dosis 180 cGy per fraksi. Tidak ditemukan toksisitas akut yang menghambat pelaksanaan radiasi sesuai dengan skema pemberian terapi. Ukuran tumor paska radiasi relatif mengecil, dengan volume 18 cc menjadi 10 cc, dengan nekrosis intramassa yang lebih luas yang dianggap sebagai respon terapi.

Kesimpulan

Contoh kasus diatas mewakili jumlah kasus tumor pineal dengan persentase yang kecil. Radiasi diagnostik dan terapi, dalam bahasa latin disebut juga sebagai radioterapi *ex juvantibus*, pada kasus tumor regio pineal tanpa bukti histologi sudah jarang digunakan dalam praktek radioterapi, seiring kemajuan teknik operasi dan biopsi. Namun tindakan yang didasarkan pada sifat respon tumor pada radiasi ini, masih bisa diterapkan dengan alasan klinis yang kuat. Operasi otak pada anak seringkali dihindari terutama jika gejala klinis tidak ditemukan. Oleh karena kasus yang jarang dan sedikitnya laporan dari literatur, maka dua contoh kasus diatas mungkin dapat dijadikan contoh keberhasilan radioterapi pada tumor regio pineal, khususnya tindakan radiasi *ex juvantibus*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Al-Hussaini M, Sultan I, Abuirmileh N, Jaradat I, Qaddoumi I. Pineal gland tumors: experience from the SEER database. *J Neurooncol* 2009;94(3):351–8.
2. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 2004;25(3-4):177–95.
3. British Neuro-Oncology. Rare Brain and CNS Tumours Guidelines In collaboration with the National Cancer Action Team Guidelines on the diagnosis and management of primary CNS and intra-ocular lymphoma [internet]. 2011 [cited 2015 Sept 13]. Available from: <http://www.bnos.org.uk/wp-content/uploads/2015/08/Guidelines-on-the-diagnosis-and-management-of-primary-CNS-and-intra-ocular-Lymphoma-PCNSL-June-2011.pdf>
4. Echevarria ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist* 2008;13(6):690–9.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114(2):97–109.
6. Kumar P, Tatke M, Sharma A, Singh D. Histological analysis of lesions of the pineal region: a retrospec-

- tive study of 12 years. *Pathol Res Pract* 2006;202(2):85–92.
7. Shibamoto Y, Oda Y, Yamashita J, Takahashi M, Kikuchi H, Abe M. The role of cerebrospinal fluid cytology in radiotherapy planning for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jul 30;29(5):1089–94.
 8. Legido A, Packer RJ, Sutton LN, D'Angio G. Suprasellar germinomas in childhood 1985;340–4.
 9. Dattoli MJ, Newall J. Radiation therapy for intracranial germinoma: the case for limited volume treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(2):429–33.
 10. Aoyama H, Shirato H, Kakuto Y, Inakoshi H, Nishio M, Yoshida H, et al. Pathologically-proven intracranial germinoma treated with radiation therapy. *Radiation Oncol* 1998 May;47(2):201–5.
 11. Haddock MG, Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ. Radiation therapy for histologically confirmed primary central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):915–23.
 12. Huh SJ, Shin KH, Kim IH, Ahn YC, Ha SW, Park CI. Radiotherapy of intracranial germinomas. *Radiation Oncol* 1996;38(1):19–23.
 13. Sawamura Y, Shirato H, Ikeda J, Tada M, Ishii N, Kato T, et al. Induction chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy for newly diagnosed central nervous system germinoma. *J Neurosurg* 1998;88(1):66–72.
 14. Inoue Y, Takeuchi T, Tamaki M, Nishimura S, Nin K, Case R. Sequential CT Observations of irradiated Intracranial Germinomas. *Am J Roentgenol* 1979;132:361–5.
 15. Linggood RM, Chapman PH. Pineal tumors. *J Neurooncol* 1992 Jan;12(1):85–91.
 16. Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F, Figarella-Branger D, Dufour H, Peragut JC. Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy: review of the mortality, morbidity, and diagnostic rates in 370 cases. *Neurosurgery* 1996;39(5):907–12.
 17. Paulino AC, Wen B, Mohiden MN. Controversies in the management of intracranial germ cell tumors. *Neurol.Clin* 1991;9(2): 441–52.
 18. Berger MS, Baumeister B, Geyer JR, Milstein J, Kanev PM, LeRoux PD. The risks of metastases from shunting in children with primary central nervous system tumors. *J Neurosurg* 1991;74(6):872–7.
 19. Fuller BG, Kapp DS, Cox R. Radiation therapy of pineal region tumors: 25 new cases and a review of 208 previously reported cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(1):229–45.
 20. Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N, Abe H. Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg* 1997;87(2):262–6.
 21. Dearnaley DP, A'Hern RP, Whittaker S, Bloom HJ. Pineal and CNS germ cell tumors: Royal Marsden Hospital experience 1962-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(4):773–81.
 22. Shibamoto Y, Takahashi M, Abe M. Reduction of the radiation dose for intracranial germinoma: A prospective study. *Br J Cancer* 1994;70(5):984–9.
 23. Shirato H, Nishio M, Sawamura Y, Myohjin M, Kitahara T, Nishioka T, et al. Analysis of long-term treatment of intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):511–5.
 24. Sung D Il, Harisiadis L, Chang CH. Midline pineal tumors and suprasellar germinomas: Highly curable by irradiation. *Radiology* 1978;128(3):745–51.
 25. Aydin F, Ghatak NR, Radie-Keane K, Kinard J, Land SD. The short-term effect of low-dose radiation on intracranial germinoma. A pathologic study. *Cancer* 1992;69(9):2322–6.



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Laporan Kasus

PERAN RADIOTERAPI PADA KARSINOMA NEUROENDOKRIN JENIS KARSINOMA SEL KECIL PADA SERVIKS

Sugandi Hartanto, H.M. Djakaria

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

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Desember 2015
- Disetujui Desember 2015

Alamat Korespondensi:

dr. Sugandi Hartanto

E-mail: gandi1982@yahoo.com

Karsinoma sel kecil serviks merupakan varian tumor sel kecil ekstrapulmoner yang jarang ditemukan dan sangat agresif. Karsinoma jenis ini ditemukan pada <2% dari seluruh keganasan serviks dan umumnya tidak berdiferensiasi. Karsinoma sel kecil dihubungkan dengan prognosis yang buruk dan memiliki kejadian metastasis jauh yang tinggi. Kesintasan 5 tahun untuk stadium lokal lanjut sekitar 10-23%, dan hanya 1-9% untuk stadium lanjut (metastasis jauh). Tatalaksana optimal untuk penyakit ini, khususnya pada stadium lanjut, masih belum tegak sepenuhnya. Hanya saja, sudah disepakati bahwa pendekatan terapi multimodal (operasi, kemoterapi, radioterapi) memberikan hasil yang lebih baik. Kami melaporkan suatu kasus, seorang wanita 43 tahun dengan karsinoma sel kecil serviks stadium IVB dengan metastasis paru.

Kata kunci : karsinoma sel kecil serviks, tatalaksana multimodalitas, kemoterapi, radioterapi, radiasi eksterna, kemoradiasi

Small cell carcinoma of the cervix is a rare and aggressive variant of extra-pulmonary small cell tumors. This carcinoma of cervix compromise less than 2% of all cervical carcinomas and it is known to be highly undifferentiated. It is associated with poor prognosis and characterized by high incidence of distant metastases. The 5-years overall survival rate for locally advanced ranges from 10-23%, and only 1-9% for advanced stage (distant metastases). An optimal therapeutic approach to this rare disease, especially of advanced stage, has not yet clearly defined. However, it has been generally accepted that multimodality treatment (surgery, chemotherapy, radiotherapy) yields better result. We report a case of 43 year old female with clinical stage IVB (lung metastases) of small cell carcinoma of the cervix.

Keywords: *small cell carcinoma of the cervix, multimodality treatment, chemotherapy, radiotherapy, irradiation, chemoradiation*

Hak Cipta ©2016 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Neuroendocrine carcinoma (NEC) pada serviks dilaporkan pertama kali pada tahun 1957. Insidensnya sangat jarang, diperkirakan <2% dari keseluruhan karsinoma serviks. *Neuroendocrine carcinoma* merupakan sebuah kelompok histologi yang terdiri dari *small cell carcinoma* (Karsinoma Sel Kecil - KSK), *large cell carcinoma*, *typical carcinoid* dan *atypical carcinoid*.¹

Hingga saat ini, protokol pengobatan yang efektif untuk karsinoma neuroendokrin masih serupa dengan

protokol untuk *squamous cell carcinoma* serviks yang meliputi pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi.^{2,3}

Small cell carcinoma/karsinoma sel kecil (KSK) merupakan keganasan yang umumnya terjadi di paru KSK memiliki sifat yang agresif, dan biasanya berhubungan dengan penyebaran yang cepat. KSK juga bisa berasal dari organ selain paru-paru. Hal ini dilaporkan pertama kali oleh Duguid dan Kennedy yang menemukan *small cell carcinoma* pada kelenjar getah bening mediastinum pada tahun 1930. Sejak saat itu, KSK dilaporkan dapat terjadi pada berbagai tempat

yang berbeda, yang paling sering di saluran cerna, saluran urogenitalia, dan kepala leher.⁴

Sama halnya seperti KSK pada paru, KSK pada serviks bersifat agresif dan memiliki prognosis buruk. Berbeda dengan karsinoma sel skuamosa, KSK pada serviks biasanya tidak hanya terbatas pada serviks saat terdiagnosis pertama kali, namun sering sudah menjalar ke tulang, otak, paru dan hati.⁵

Tinjauan umum

1. Epidemiologi karsinoma sel kecil

Karsinoma sel kecil pada serviks merupakan penyakit yang sangat jarang, diperkirakan kurang dari 1% dari keseluruhan keganasan pada serviks. Laporan terdahulu menyebutkan kelainan ini lebih sering terjadi pada wanita usia tua (50 tahun), namun data terakhir menunjukkan kecenderungan insidens pada usia yang lebih muda.⁶ Diperkirakan terdapat 1000 kasus baru karsinoma sel kecil ekstrapulmoner (KSKEP) setiap tahunnya di Amerika Serikat, yang merupakan 2,5-5% dari keseluruhan karsinoma sel kecil. Distribusi usia sangat luas terutama mempengaruhi pasien usia menengah, dengan lebih dari 70% pasien usia diatas 50 tahun, dengan puncak insidens pada dekade ketujuh. KSKEP pada genitalia wanita adalah pengecualian, dengan mayoritas dari KSK muncul pada wanita muda.^{3,4,7-9}

2. Histopatologi

Berdasarkan klasifikasi histologi dari WHO, karsinoma sel kecil termasuk dalam kelompok tumor neuroendokrin. Tumor neuroendokrin sendiri terbagi menjadi: *carcinoid*, *atypical carcinoid*, *small cell carcinoma*, dan *large cell neuroendocrine carcinoma*.¹⁰ KSK serviks bisa timbul dengan latar belakang KSS *in-situ* atau ada dengan komponen KSS. KSKEP menunjukkan adanya kedua komponen ultrastruktural baik epitel primitif maupun differensiasi neuroendokrin. Sel tumor menunjukkan organel sitoplasma sedikit dengan sesekali proses pemanjangan sitoplasma, granul neurosekretori jarang, dan desmosomes antar sel tersebar jarang. Granula neurosekretori jarang ditemui pada kebanyakan tumor ini.⁹

Imunofenotip KSKEP mendukung dua differensiasi, epitel dan primitif neuroendokrin. Tumor bereaksi dengan penanda epitel yang umum seperti *cytokeratin*

koktail spectrum luas dan antigen membran epitel. KSKEP dapat menunjukkan immunoreaktivitas dengan penanda neuroendokrin umum seperti *neuron-specific enclose (NSE)*, neurofilamen, synaptophysin, leu 7, dan *chromogranin A*. Dari penanda tersebut, *chromogranin A*, protein yang ditemukan pada granula neurosekretori, adalah penanda differensiasi neuroendokrin yang paling spesifik. Namun kepadatan granula neurosekretori rendah pada KSKEP. *Chromogranin A* juga merupakan penanda yang kurang sensitif, dengan banyak penelitian yang melaporkan tingkat reaktivitasnya kurang dari 50%. Berbagai hormon seperti serotonin, peptida usus vasoaktif, dan hormon adrenokortikotropik juga telah terdeteksi di KSKEP. KSKEP menunjukkan tingkat proliferasi tinggi, sebagaimana dibuktikan dengan penanda imunohistokimia untuk MIB-1 dan *proliferating cell nuclear antigen (PCNA)* dari suatu penelitian *flowcytometri* fase S.⁹

3. Etiologi dan patogenesis

Berbagai faktor dianggap sebagai kofaktor (faktor yang menyertai) terjadinya karsinoma serviks antara lain: multiparitas, merokok, kontrasepsi hormonal, penyakit hubungan seksual, dan faktor nutrisi.¹¹ Sekitar 63% pasien KSKEP adalah perokok. Namun tidak bisa disimpulkan adanya korelasi positif merokok dengan kejadian KSK.^{2,3}

Proses terjadinya KSK ekstrapulmoner sendiri masih belum jelas. Ada beberapa teori yang merumuskan hal tersebut. Herrington dkk.,¹² melaporkan KSK neuroendokrin berhubungan dengan infeksi HPV 18 tapi tidak secara eksklusif mengandung HPV tipe ini. Tidak adanya ekspresi *pRb* mendukung hipotesis hilangnya fungsi protein ini berhubungan dengan fenotip neuroendokrin. Tidak adanya hubungan terbalik antara imunoreaktivitas *p53* dan *pRb* diperkirakan mempengaruhi deregulasi kontrol siklus sel jika dibandingkan karsinoma serviks bukan sel kecil. Hal ini berperan pada perilaku agresif KSK.

Masumoto dkk.,¹³ melaporkan terdapat overekspresi p16^{INK4a} pada KSK serviks. KSK yang memiliki perilaku yang sangat agresif secara klinis berkaitan dengan infeksi HPV, terutama HPV 18. Dengan adanya overekspresi p16^{INK4a} dan infeksi HPV 18 pada KSK, maka dapat diperkirakan bahwa inaktivasi protein Rb oleh protein E7 HPV 18 berhubungan dengan karsinogenesis KSK seperti halnya inaktivasi protein Rb oleh

protein E7 HPV 16 pada karsinogenesis karsinoma sel skuamosa. Kejadian tersebut yang mendukung perilaku dari KSK.

4. Diagnosis

Manifestasi penyakit umumnya berupa perdarahan pervagina yang abnormal dan menyerupai karsinoma sel skuamosa, biasanya tidak bisa untuk membedakan keduanya. Eksudasi dari *discharge* dan nyeri serta massa pada pelvis bisa muncul pada stadium lanjut.¹⁴⁻¹⁶ Rata-rata usia saat diagnosis adalah 50 tahun berbeda dengan 52 tahun untuk KSS. Sekitar 41% pasien dengan stadium I dibandingkan 51% untuk KSS, namun KSK memiliki insiden metastasis kelenjar getah bening yang lebih tinggi. Juga tampaknya terdapat risiko yang lebih besar untuk menyebar melalui darah dan aliran limfatik.¹⁵

Pemeriksaan histopatologi pulasan Papanicolaou rutin (Paps Smear) adalah metode yang relatif tidak sensitif dan tidak spesifik untuk mendeteksi KSK serviks. Diagnosis spesifik KSK serviks dengan Papanicolaou sulit ditegakkan sebab KSK serviks dapat menyerupai gambaran sel-sel inflamasi, servitisis folikuler, sel-sel endometrium, adenokarsinoma endoserviks, karsinoma sel skuamosa tipe sel kecil, limfoma non Hodgkin, dan neoplasma lainnya.¹

Penanda imunohistokimia merupakan alat untuk membantu diagnosis dan diagnosis banding KSK serviks. Penanda yang umumnya digunakan berupa penanda epitel seperti *cytokeratin* (PCK), *epithelial membrane antigen* (EMA) and *carcinoembryonic antigen* (CEA), dan penanda neuroendokrin, seperti *neurological endocrine neuron-specific enolase* (A/Sf), *chromogranin A* (CgA), *synaptophysin* (Syn) dan *neural cell adhesion molecule* (A/CAM). Hingga saat ini tidak ada penanda yang sensitif dan spesifik.¹⁶ Pemeriksaan p53, p16, p14, dan cyclin D1 mungkin dapat membantu. Terakumulasinya p16 di KSK serviks, dimungkinkan akibat infeksi HPV. Inaktivasi p14 cukup tinggi dan angka deteksi p53 menyerupai kanker serviks tipe histologi lain.^{6,15}

Pemeriksaan pencitraan yang diperlukan untuk penentuan stadium adalah foto thorax dan pemeriksaan untuk evaluasi kemungkinan obstruksi ureter. Foto thoraks merupakan pemeriksaan rutin untuk mendeteksi metastasis paru, meskipun probabilitasnya rendah (5%).¹⁷

Meskipun pencitraan kelenjar getah bening (KGB) tidak merupakan keharusan, namun keterlibatan KGB mempengaruhi kesintasan secara signifikan. Tatalaksana pasien kadangkala dimodifikasi jika ada kecurigaan maupun terbukti keterlibatan KGB pelvis, paraaorta, dan atau supraklavikula. Oleh karena itu, CT, MRI atau PET semakin banyak digunakan akhir-akhir ini untuk menilai KGB.¹⁷

Gambaran MRI dari KSK serviks nonspesifik karena intensitas sinyal tumor ini rendah pada T-1 dan tinggi pada T-2. Namun terdapat kecenderungan penampakan yang homogen dengan tepi yang ireguler. Akan tetapi hal ini masih sulit untuk membedakan KSK serviks dengan jenis karsinoma yang lain. Namun jika dibandingkan dengan jenis karsinoma serviks yang lain, KSK serviks lebih sering disertai dengan limfadenopati yang luas dan invasi ke parametrium. Yang dkk.,¹⁸ melaporkan 71% pasien menunjukkan gambaran invasi parametrium dan 86% pasien terdapat limfadenopati. Bahkan pada ukuran tumor yang kecil (<4 cm), insiden invasi parametrium cukup tinggi (60%) dan limfadenopati (80%). Hal ini sesuai dengan perilaku KSK yang agresif.¹⁸

5. Stadium

Penentuan Stadium KSK serviks sama halnya seperti karsinoma serviks pada umumnya menggunakan sistim Stadium FIGO yang berdasarkan hasil pemeriksaan klinis.¹⁹ Masih banyak perdebatan dan diskusi mengenai pengelolaan KSK serviks. Oleh karena KSKEP merupakan kelainan yang relatif jarang yang menyerupai perilaku *small cell lung carcinoma* (SCLC) dalam hal respon terapi dan pada kesintasan, maka beberapa literatur menyarankan penggunaan protokol yang sama dengan SCLC untuk penatalaksanaan KSKEP.³

Pada SCLC dengan presentasi penyakit yang umumnya sudah stadium lokal lanjut, maka kemoterapi dengan radiasi adalah pengobatan yang dipilih. Pada SCLC yang penyakit masih lokal, umumnya operasi memiliki peran yang kecil. Untuk stadium penyakit yang masih lokal terbatas kemoterapi dan radiasi radikal adalah standar. Pendekatan ini telah membantu merumuskan pengelolaan KSK serviks.¹⁵

Pada KSK serviks, kelangsungan hidup rata-rata jauh lebih buruk dibandingkan untuk KSS, kesintasan hidup

lima tahun 36% vs 71%. Pasien dengan stadium lanjut, jarang akan bertahan lebih dari satu tahun sampai 18 bulan. Hal ini tidak akan cocok dengan hasil yang optimal dalam konsep SCLC. Sehingga konsep SCLC untuk penatalaksanaan kanker yang langka ini perlu didiskusikan dan ditelaah lagi.¹⁵

6. Tatalaksana

Pada saat ini belum ada pendekatan yang optimal untuk KSK serviks. Pilihan terapi untuk lokoregional berupa operasi atau radioterapi saja telah terbukti kurang efektif. Pasien yang mendapat inisiasi kemoradiasi yang agresif memperlihatkan hasil yang lebih baik, meskipun belum inkonklusif.¹

A). Stadium Lokal

Karena kebanyakan kasus jarang diidentifikasi sebagai KSK serviks pada awalnya, maka pasien akan dirujuk ke ginekologis sebagai KSS. Jika penyakit ini didiagnosis sebagai stadium IA atau IB, IIA, maka manajemen operasi primer akan disarankan. Oleh karena itu hal pertama adalah perlu menentukan apakah penyakit terlokalisir atau ekstensif. Jika ukuran tumor lebih besar dari 4 cm, baru akan dirujuk untuk kemoradiasi kemoterapi.¹⁵ Cohen dkk.,²⁰ melaporkan histerektomi radikal masih merupakan terapi primer untuk stadium dini.

Kemoterapi neo-ajuvan perlu dipertimbangkan untuk mengurangi ukuran tumor (*downsize*) dan dapat digunakan jika ada penundaan operasi primer atau kemoradiasi. Meskipun pada KSS, pemberian kemoterapi neo-ajuvan belum terbukti dan pada KSK serviks masih sedikit buktinya.^{15,21}

Tumor kecil (<4cm) harus dipertimbangkan untuk histerektomi radikal dan diseksi kelenjar getah bening pelvis, diikuti dengan kemoterapi dan radiasi baik bersamaan atau berurutan. Terapi ajuvan dengan modalitas kemoterapi dan radiasi. Tidak ada uji *randomized* yang mendukung ini, tetapi dalam suatu seri penelitian kecil, didapatkan ketika kemoterapi pasca-operasi itu tidak dilakukan, ada peningkatan angka kekambuhan dan kebanyakan pasien meninggal dalam jangka waktu 3 tahun. Sebaliknya, ketika kemoterapi diberikan, angka kekambuhan jauh lebih rendah dan kesintasan hidup lebih baik, namun ada risiko kegagalan lokal yang lebih besar.¹⁵

Kemoterapi ajuvan diberikan minimal sebanyak empat

siklus kemoterapi. Pilihan rejimen yang diberikan biasanya seperti apa yang digunakan dalam SCLC. Chan melaporkan bahwa *vincristin*, *doxorubicin* dan *cyclophosphamide* atau *cisplatin* dan *etoposide* adalah terapi ajuvan efektif setelah histerektomi. Saat ini baik *cisplatin* atau *carboplatin* dan *etoposide* digunakan. Rejimen lain juga digunakan tetapi tampaknya *carboplatin* dan *etoposide* yang memberikan hasil yang terbaik.^{15,20}

Lim dkk.,²² melaporkan sebuah kasus KSK serviks IB dengan metastasis KGB pelvis multipel termasuk KGB iliaka komunis, yang berhasil ditatalaksana dengan pendekatan multimodalitas meliputi histerektomi radikal, limfadenektomi pelvis/paraaorta, dan kemoterapi kombinasi *cisplatin-etoposide* dan radiasi pelvis ajuvan, dengan tidak ditemukannya bukti rekurensi setelah follow-up 54 bulan.

Suatu tinjauan di New York menemukan hanya 17 pasien KSK serviks dalam 17 tahun, mayoritas (72%) menjalani histerektomi radikal dan diseksi kelenjar, dan 22% menjalani radiasi definitif primer, sebelas RT saja dan satu kemoradiasi konkomitan. Kemoradiasi diberikan dalam bentuk *cisplatin* dan *etoposide* dengan radiasi dan diikuti oleh dua siklus kemoterapi lagi. Stadium dan perluasan penyakit adalah prognosis faktor yang utama. Untuk semua pasien diperkirakan *progression free survival (PFS)* dan kesintasan adalah 22% dan 30%, dengan median waktu untuk *PFS* 9 bulan dan kesintasan 14 bulan. Namun untuk stadium dini 1 dan 2, waktu untuk *PFS* adalah 10 bulan dibandingkan dengan 4 bulan untuk stadium lanjut, di mana tidak ada penyintas jangka panjang. Hasil keseluruhan yang relatif buruk paling mungkin disebabkan jangka waktu pengumpulan dan pengobatan yang lama.¹⁵

Siva²³ pada ASCO 2006 melaporkan pengalaman dua senter di Skotlandia. Sebanyak 21 pasien yang memenuhi syarat untuk analisis dengan median usia 33 tahun (kisaran 22-74). Sembilan pasien dengan FIGO IB, 3 dengan 2A dan 4 dengan 2B, 3 dengan 3B, dan 2 dengan metastasis. Operasi dilakukan pada 13 pasien (11 histerektomi radikal/ limfadenektomi pelvis, 1 radikal histerektomi dan 1 histerektomi total abdominal). Kemoterapi diberikan kepada 16 pasien (Neo-ajuvan 6, Ajuvan 9, konkuren 3). Empat belas pasien menerima kemoterapi kombinasi *platinum* dan *etoposide* Satu pasien menerima kombinasi nonplatinum. Empat belas menerima radioterapi (10 radiasi pelvis

dan brakiterapi, 3 radiasi pelvis saja, 1 saja brakiterapi, 2 radiasi profilaksis kranial). Dua pasien meninggal karena penyakit progresif tidak lama setelah diagnosis tanpa pengobatan anti-kanker apapun, dua pasien bebas penyakit setelah *follow up* 40 dan 53 bulan, dan satu hilang *follow up* 7 tahun setelah diagnosis. Tujuh masih hidup setelah median *follow up* 40 bulan (kisaran 17-90). Median kesintasan adalah 28 bulan dan kesintasan tiga tahun adalah 45%. Hasil ini diyakini dikarenakan penggunaan kombinasi terapi agresif, yaitu operasi, kemoterapi dan radioterapi.^{15,23}

Hasil terbaik dalam literatur terakhir disebutkan berasal dari kombinasi operasi, radiasi dan kemoterapi. Kontrol pelvis melalui histerektomi radikal secara umum kurang bermanfaat untuk pasien KSK serviks, dan seharusnya hanya dibatasi pada stadium awal dan tanpa metastasis KGB yang nyata. Beberapa laporan awal menyarankan bahwa radiasi saja lebih baik daripada operasi, tapi ini telah dikalahkan oleh pendekatan gabungan modalitas.^{15,21-25}

B). Stadium Ekstensif / Lokal Lanjut

Ukuran tumor yang besar mungkin tidak cocok untuk operasi sehingga mungkin harus ditatalaksana dengan kemoterapi di awal. Hal ini serupa dengan prinsip pengobatan SCLC.^{15,17} Pada kasus stadium lokal lanjut, terapi kemoradiasi dianggap sebagai terapi modalitas terbaik didalam penanganan kanker serviks. Kemoradiasi ini akan memberikan kontrol lokal yang baik. Cohen dkk.¹⁵ mendokumentasikan kesintasan hidup diatas 5 tahun pada pasien KSK dengan stadium IIB, IIIA dan IIIB, 40%, 35% dan 26%.

Pada kasus *extra pelvic disease*, kemoterapi primer adalah pengobatan terpilih. PET CT cenderung menjadi alat yang penting dalam penentuan Stadium dan pemeriksaan PET CT serial dapat memberikan informasi prognosis penyakit.^{15,26}

Agen kemoterapi kombinasi yang digunakan sama dengan pengobatan SCLC, seperti kombinasi *cisplatin* atau *carboplatin* dengan *etoposide*. Kemoterapi diberikan sampai dengan 6 siklus dengan pengawasan dan diperlukan scan dengan interval tiap 3 siklus untuk menilai respon. Pasien kemudian akan dipertimbangkan apakah akan dilakukan histerektomi radikal atau radiasi radikal atau terapi modalitas keduanya. PET CT ini merupakan pemeriksaan pencitraan pilihan yang perlu dilakukan sebelum memilih tindakan operasi radikal.

Operasi tidak dilakukan jika terdapat *extra pelvic disease*.¹⁵

Meskipun tumor ini dapat menunjukkan sensitivitas yang tinggi terhadap kemo-atau radiasi, kekambuhan dini sering terjadi dan terkait dengan pola penyakit yang agresif dan biasanya letal. Pasien yang mengalami kekambuhan paling tidak mungkin untuk diselamatkan. Pada suatu penelitian penyakit yang ekstensif umumnya kurang dari 20% masih hidup. pada 3 tahun. Angka kejadian kekambuhan pertama di para aorta <5%, karenanya, beberapa Dokter Ginekologi Onkologi melakukan limfadenektomi pada saat operasi awal.^{15,26}

7. Prognosis

Pasien dengan KSKEP sendiri biasanya memiliki angka kesintasan yang pendek, dan sering mengalami metastasis jauh pada awal penyakit. Namun angka metastasis otaknya lebih sedikit bila dibandingkan dengan SCLC.^{7,18-20}

Galanis dkk.,³ melaporkan kesintasan angka bebas penyakit dan kesintasan 3 tahun sekitar 26% dan 38%, sedangkan kesintasan 5 tahun hanya sekitar 13%, hal ini membuktikan KSKEP merupakan penyakit yang fatal.³

Studi yang dilakukan Cohen dkk. mendapatkan bahwa stadium dini (awal) merupakan salah satu faktor prognosis yang independen.⁷ Adanya metastasis kelenjar getah bening juga merupakan faktor prognosis yang buruk. Kemoterapi *platinum/etoposide* dan *vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide* dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup meningkat.^{7,20}

Seperti kebanyakan kanker lainnya, prognosis kanker jenis ini tergantung pada stadium kanker pada saat diagnosis. Penelitian terhadap wanita dengan NEC serviks, 71% dari pasien didiagnosis pada stadium awal (stadium I-IIA), 24% didiagnosis stadium lokal lanjut (stadium IIB-IVA), dan 4% dengan didiagnosis dengan metastasis jauh (stadium IVB).⁹

Ketika melihat pasien yang didiagnosis pada semua stadium, kelangsungan hidup lima tahun untuk NEC serviks lebih buruk apabila dibandingkan dengan jenis kanker serviks lain yang lebih umum (36 vs 60-70%).¹⁵ Dalam studi yang sama, kesintasan 5 tahun adalah 37%

bagi mereka dengan stadium I-IIA dibandingkan 9% bagi mereka dengan stadium yang lebih lanjut. Penelitian lain menunjukkan, tingkat kesintasan untuk stadium I adalah 42%, stadium II 19%, stadium III 10% dan stadium IV 23%.¹⁴

Tampaknya prognosis karsinoma neuroendokrin sel kecil yang berasal dari leher rahim lebih baik daripada yang berasal dari paru.²³⁻²⁶ Seperti disebutkan di atas, tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk pasien dengan stadium awal NEC serviks berkisar 19-42%, dan tingkat kelangsungan hidup untuk kanker paru stadium terbatas adalah sekitar 10%. Hal yang sama ditemukan pada tingkat kelangsungan hidup bagi mereka dengan kanker serviks stadium lanjut adalah sekitar 10-23%, sedangkan tingkat kelangsungan hidup yang sebanding untuk kanker yang primernya berlokasi di paru adalah 1-2%.¹⁶

Delalogue dkk.,²⁵ melaporkan hanya dua dari 10 pasien dengan KSK neuroendokrin serviks yang masih hidup pada bulan ke 13 dan 53 setelah pengobatan, baik itu operasi, radiasi, dan kemoterapi kombinasi *cisplatin/etoposide*. Dan dua dari 10 pasien mengalami metastasis jauh selama menjalani terapi radiasi.

Ilustrasi kasus

Seorang wanita usia 43 tahun, dikirim dari Departemen Obstetri dan Ginekologi ke Departemen Radioterapi RSCM pada tanggal 17 Desember 2014 dengan diagnosis kanker serviks stadium IIIB (FIGO) pro kemoradiasi. Pasien mengeluh keluar darah sedikit dari jalan lahir setelah berhubungan sejak Juni 2014. Kemudian pasien berobat ke spesialis kandungan di RS Bogor, dikatakan tumor. Pasien tidak berobat hingga September 2014, Pasien mengeluh perdarahan lagi setelah berhubungan, kali ini darah yang keluar lebih banyak. Pasien ke RS Bogor kembali dikatakan Kanker Serviks stadium IIIB, kemudian dirujuk ke RSCM. Pasien datang ke RSCM November 2014. Tidak ditemukan keluhan lainnya yang bermakna.

Pada pemeriksaan fisik status generalis tidak didapatkan kelainan. Pemeriksaan fisik status lokalis didapatkan massa eksofitik di portio, tampak besar berbenjol-benjol, berwarna putih kecoklatan, disertai flour albus, namun tidak tampak perdarahan aktif. Massa menginfiltrasi 1/3 vagina distal hingga 1 cm dari introitus, berukuran 5 cm (LL) x 6 cm (AP) x 5 cm (CC), dengan

parametrium kanan dan kiri kaku sampai dinding panggul. Pada pemeriksaan colok dubur, tidak didapatkan massa intralumen rektum. Tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening inguinal, supraklavikula, dan colli kanan dan kiri.

Pemeriksaan USG ginekologi, tanggal 19 November 2014 menunjukkan pembesaran serviks berukuran 5 x 5,5 x 5,8 cm suspek maligna. Tidak dijumpai lesi metastasis di hepar, pembesaran KGB paraorta, hidronefrosis, efusi pleura, maupun asites. Pada pemeriksaan foto thoraks, tanggal 24 November 2014 didapatkan nodul di kedua lapangan paru sugestif metastasis. Pemeriksaan rektoskopi dan sistoskopi tidak didapatkan infiltrasi ke rektum maupun buli. Pemeriksaan patologi anatomi jaringan biopsi tanggal 16 November 2014, didapatkan hasil histologik tumor sesuai dengan *small cell carcinoma* berdiferensiasi sedang, kemungkinan tumor neuroendokrin.

Pasien didiagnosis dengan karsinoma serviks stadium IVB dengan metastasis paru. Pasien direncanakan mendapat kemoterapi 6 siklus dan radiasi eksterna. Pasien telah mendapat kemoterapi neoajuvan 2 siklus, kemudian, pasien melanjutkan terapi radiasi. Radiasi eksterna dilakukan dengan teknik konvensional lapangan *whole pelvic* AP-PA dengan batas-batas lapangan sebagai berikut :

- Batas atas : spatium intervertebra L4-L5
- Batas bawah : minimal 2 cm di bawah batas terbawah tumor yang sudah ditandai dengan marker.
- Lateral : 1,5-2 cm dari *pelvic brim*

Sejak pemeriksaan pasca 5 (lima) kali radiasi eksterna sudah tidak ada keluhan perdarahan dari jalan lahir dan didapatkan ukuran tumor mengecil. Pada kontrol pasca 25 kali radiasi eksterna didapatkan massa eksofitik berbenjol-benjol di portio, konsistensi kenyal-keras, ukuran 1,5x1,5x1 cm, parametrium lemas, dan dinding vagina licin

Diskusi

KSK serviks merupakan jenis patologi sel ganas yang berhubungan erat dengan tingkat kesintasan hidup yang buruk.¹⁶ Hal ini sesuai dengan perjalanan penyakit KSK yang cepat, agresif dan seringkali dijumpai penyebarannya pada organ lain seperti pada pasien di kasus ini. (Awalnya pasien didiagnosis karsinoma serviks stadium IIIB).

Presentasi biasanya dengan perdarahan vagina abnormal dan seperti pada kanker sel skuamosa, biasanya tanpa ada fitur yang membedakan. Rata-rata usia saat diagnosis adalah 50 tahun meskipun begitu, laporan kasus terbaru menunjukkan bahwa adanya kecenderungan perubahan angka kejadian ke usia muda saat diagnosis seperti pada kasus ini yang didapatkan usia muda terdiagnosis KSK.^{4,6}

KSK serviks memiliki insiden metastasis kelenjar getah bening yang lebih tinggi. hal ini dikarenakan KSK serviks memiliki risiko yang lebih besar untuk menyebar melalui darah dan aliran limfatik.^{2-4,16,18,20} Sehingga sangat mungkin bahwa stadium klinis berdasarkan sistem FIGO akan cenderung menjadi *understaging*. Untuk itu diperlukan pemeriksaan radiologis untuk mendapatkan penilaian yang lebih baik mengenai kondisi lokal dan regional tumor.

Pasien pada awalnya direncanakan kemoradiasi, namun pada pelaksanaannya hanya mendapat kemoterapi 2 kali (September-Oktober 2014). Hal ini, disebabkan, karena penurunan kondisi umum setiap kali pemberian kemoterapi.

Pasien ini mendapatkan radiasi eksterna 25 kali (Desember 2014 – Januari 2015) dan sejak fraksi ke 5 sudah didapatkan pengecilan ukuran tumor dari 5 cm x 6 cm x 5 cm dan pada akhir fraksi ke 25 ukurannya didapatkan sekitar 1,5 cm x 1,5 cm x 1 cm. Hal ini sesuai dengan sifat KSK yang radiosensitif. Namun adanya residu tumor yang besar mungkin diakibatkan ukuran tumor yang *bulky* sebelum radiasi dan sifat KSK yang memiliki angka proliferasi yang sangat tinggi. Sehingga mungkin radiasi saja tidak cukup untuk

extensive disease. Pada literatur telah disebutkan untuk *extensive disease* perlu terapi multimodalitas mencakup operasi, kemoterapi dan radioterapi.

Pasien ini didapatkan metastasis di paru sebelum terapi radiasi. Sesuai dengan perjalanan KSK pada umumnya yang sering mengalami metastasis jauh pada awal penyakit. Untuk penanganan metastasis telah diberikan kemoterapi neoajuvan, namun kemoterapi hanya diberikan 2 kali. Untuk kontrol lokal, telah diberikan terapi radiasi pada pasien ini.

Jika dibandingkan dengan karsinoma sel skuamosa, penelitian yang dilakukan oleh Viswanathan dkk.,²⁷ kesintasan hidup 5 tahun pasien dengan KSK lebih buruk dibandingkan dengan KSS, 60% dan 90%. Pada penelitian ini ditemukan bahwa walaupun pasca kemoradiasi atau radikal histerektomi, kontrol lokal tercapai, hal ini tidak berarti pasien memiliki prognosis yang baik, karena sering dijumpai kontrol lokal yang baik namun terjadi penyebaran pada paru-paru.

Kesimpulan

KSK serviks merupakan kanker yang tidak biasa dan jelas memerlukan perhatian lebih lanjut dalam hal diagnosis, penentuan stadium dan penatalaksanaan tumor ini. Didalam penentuan stadium, diperlukannya pemeriksaan radiologis untuk mendapatkan penilaian yang lebih baik mengenai kondisi lokal dan regional tumor. Perlu dikembangkannya protocol yang melibatkan multicenter didalam membuat suatu panduan didalam penanganan KSK pada pasien serviks, yang mungkin dicapai melalui penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Klevan AE, Herman J, Cheung VYT. Small cell carcinoma of the cervix presenting with acute vaginal hemorrhage: a case Report. J Emerg Med 2008;34(4): 401-3.
2. Lin FC, Wang LW, Lin LC, Que J, Yen SH. Small cell carcinoma of uterine cervix: a single institution experience. Chinese Journal of Radiology 2006; 31:15-20.
3. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. Cancer 1997; 79(9): 1729-1736.
4. Walenkamp AME, Sonke GS, Sleijfer DT. Tumour review: clinical and therapeutic aspects of extrapulmonary small cell carcinoma. Cancer Treat Rev 2008; 35 (2009):228-36.
5. Korcum AF, Aksu G, Bozcuk H, Pestereli E, Simsek T. Small cell carcinoma of the cervix: a case report. Arc Gynecol Obstet 2008;277:367-70.
6. Reed N. Small cell cancers of the ovary and cervix. Eur J Cancer 2007; 5(5):255-8.
7. Perez C A, Kavanagh B D. Uterine cervix. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 5th Edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.1533-95.
8. Xin H. Buku ajar onkologi klinis. Edisi 2. Jakarta:Penerbit FKUI; 2008. p.492-504.
9. Frazier SR, Kaplan PA, Loy ST. The pathology of

- extrapulmonary small cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006;34:30-8.
10. Tavasolli FA, Devilee P. Cervical cancer. In: World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press;2003. p.260-89.
 11. Andrijono. Kanker serviks. Edisi kedua. Jakarta: Divisi Onkologi Departemen Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009.
 12. Herrington CS, Graham D, Southern SA, Bramdev A, Chetry RJ. Loss of retinoblastoma protein expression is frequent in small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix and is unrelated to HPV Type. *Hum Pathol* 1999;30(8): 906-10.
 13. Masumoto N, Fuji T, Ishikawa M, et al. p16 Overexpression and human papillomavirus infection in small cell carcinoma of the uterine cervix. *Hum Pathol* 2003;34(8):778-83.
 14. Straughn JM, Richter HE, Conner MG, Meleth S, Barnes MM. Predictors of outcome in small cell carcinoma of the cervix - a case series. *Gynecol Oncol* 2001;83:216-20
 15. Reed N. Small Cell and Neuroendocrine Cancers of the cervix. In: Reed N, Green J.A., Gershenson DM, Siddiqui N, Connor R, editors. Rare and uncommon gynecological cancers: a clinical guide. London:Springer;2011. p.195-201.
 16. Liu VJ, Li Y, Li S et al. Clinicopathological features and prognosis of small cell carcinoma of the cervix. *J Huazhong Univ Sci Technol*, 2010; 30(5):626-30.
 17. Barbera L, Thomas G. Management of early and locally advanced cervical cancer. *Semin Oncol* 2009; 36(2):155-69.
 18. Yang DH, Kirn JK, Kirn KW, Bae SJ, Kim KH, Cho KS. MRI of small cell Carcinoma of the uterine cervix with pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2004;182:1255-58.
 19. Benedet JL, Bender H, Jones III H, Ngan HY S, Pecorelli S. FIGO Stadium classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology; 2009.
 20. Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am J Obst Gynecol* 2010;203:347-56.
 21. Kasamatsu T, Sasajima Y, Onda T, Sawada M, Kato T, Tanikawa M. Surgical treatment for neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Oncol* 2007;99:225-28.
 22. Lim F, Chong S, Sethi V. Case report: small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix with involvement of multiple pelvic lymph nodes– a successfully treated case by multimodal approach. *Gynecol Oncol*. 1999;72:246-49.
 23. Siva M, Mahmood R, Kakumanu S, Sadozye A, Reed N. Small cell neuroendocrine carcinoma of uterine cervix: the Scottish experience. *J Clin Oncol* 2006;24 (18S) (20Suppi):15026
 24. Brennan SM, Gregory DL, Stillie A, Herschtal A, MacManus M, Ball DL. should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer?. *Cancer* 2010; 116(4): 888-95.
 25. Delagoge S, Pautier P, Krebrat D, et al. Neuroendocrine small cell carcinoma of the uterine cervix: what disease? what treatment? report of ten cases and a review of the literature. *Clin Oncol* 2000; 12: 357-62.
 26. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Lim P, Aquino-Parsons C, Wong F, Lee N. Small -cell carcinoma of the cervix : fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:3495-3501.
 27. Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, Ramirez PT, Levenback C, Eifel PJ. small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):27-33.



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

EFEK SAMPING RADIASI PADA JANTUNG

Ngakan Putu Daksa Ganapati, H.M. Djakarta

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

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Desember 2015
- Disetujui Desember 2015

Alamat Korespondensi:

dr. Ngakan Putu Daksa Ganapati

E-mail: putudaksa@gmail.com

Angka kejadian penyakit jantung yang diakibatkan radiasi, semakin meningkat dalam beberapa dekade terakhir, dikarenakan semakin meningkatnya angka kesintasan penderita keganasan pada daerah dada yang mendapat terapi radiasi. Jantung dahulu sempat dikatakan sebagai organ yang relatif resisten terhadap radiasi, namun saat ini dapat dijelaskan bahwa kerusakan pembuluh darah dan fibrosis merupakan mekanisme utama kerusakan jantung akibat radiasi. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui patofisiologi, faktor-faktor yang mempengaruhi, serta upaya untuk mencegah atau mengurangi angka kejadian gangguan jantung akibat radiasi. Salah satunya dengan menerapkan prinsip radioterapi, yaitu memberikan dosis sebesar-besarnya pada jaringan tumor, dengan memberikan dosis radiasi sekecil-kecilnya pada jaringan sehat.

Kata kunci : jantung, radiasi, kardiotoxsisitas, penyakit jantung akibat radiasi, kerusakan pembuluh darah, fibrosis, prinsip radioterapi

The incidence of radiation-induced heart disease is increasing over the past decades due to the improvement in overall survival of patient with thoracic region malignancy. In the past, heart was formerly regarded as radioresistant organ. However, recent studies show that radiation-induced vascular injury and fibrosis are predominant underlying mechanism of radiation-induced cardiac damage. Various studies have been conducted to determine its pathophysiology and risk factors, as well as strategies to prevent or reduce the incidence. One of them is application of radiotherapy principle, by delivering dose as high as possible to tumour, while maintaining dose as low as possible to healthy tissue.

Keyword: heart, irradiation, cardiotoxicities, radiation induced heart disease, vascular injury, fibrosis, principles of radiotherapy

Hak Cipta ©2016 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Radiasi sebagai salah satu modalitas terapi pada penatalaksanaan penyakit keganasan telah lama digunakan pada dunia medis. Radiasi pada penyakit keganasan di daerah dada meningkatkan *disease-specific survival* secara signifikan pada penderita kanker payudara stadium awal, penyakit Hodgkin, dan pada beberapa keganasan lain yang melibatkan daerah dada. Namun hal tersebut ternyata diikuti oleh gangguan kardiovaskular yang diinduksi oleh radiasi.¹

Penyakit jantung yang disebabkan radiasi atau *Radiation Induced Heart Disease* (RIHD) adalah istilah yang menunjukkan keadaan klinis dan kondisi patologis

cedera pada jantung dan pembuluh besar yang dihasilkan dari terapi radiasi pada penyakit keganasan. Beberapa penelitian menunjukkan penderita yang mendapatkan terapi radiasi pada daerah dada risiko untuk terjadinya penyakit arteri koroner, gangguan jantung kongestif, penyakit jantung katup, penyakit pada perikardium, dan *sudden death* cenderung meningkat. Efek lanjut dapat dilihat 3-29 tahun pasca terapi, biasanya muncul pada dekade ke-2 dan ke-3 pasca terapi.^{2,3}

Anatomi jantung

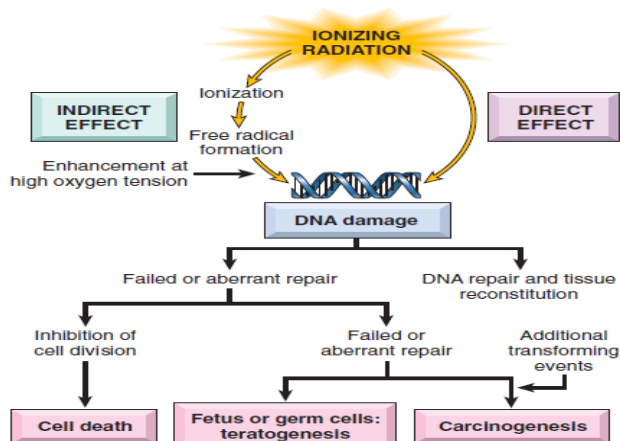
Jantung terletak pada rongga dada di atas diafragma pada mediastinum. Jantung terletak pada kantung

fibroserous yang disebut perikardium. Jantung juga terdiri dari tiga lapisan yaitu lapisan terluar disebut epikardium yang juga merupakan perikardium viseral. Epikardium terdiri dari lapisan luar skuamosa dan lapisan dalam jaringan ikat longgar. Lapisan tengah merupakan lapisan inti dari jantung terdiri dari tiga lapisan otot-otot jantung disebut miokardium, yang mengelilingi jantung disekitar dinding jantung, terutama terlihat dominan pada ventrikel kiri. Miokardium terdiri dari sel-sel kardiomyosit (beserta sel-sel satelitnya), dan juga mengandung struktur penting seperti *excitable nodal tissue* dan sistem konduksi. Selanjutnya adalah lapisan terdalam yang mengandung endotel yang disebut *endocardium*. Jantung terdiri dari 4 ruang, yaitu 2 atrium (atrium kanan dan atrium kiri) serta 2 ventrikel (ventrikel kanan dan ventrikel kiri).⁴

Jantung mendapat pendarahan dari arteri koroner kiri dan arteri koroner kanan. Arteri koroner kiri berasal dari sinus aorta kiri (yang terletak di atas katup aorta). Arteri koroner kiri kemudian bercabang menjadi *Left Anterior Descending Artery (LAD)* dan *Left Circumflex (LCx)*. *LAD* kemudian beranastomosis dengan cabang dari arteri koroner kanan yaitu *Posterior Descending Artery (PDA)*.⁴

Kerusakan pada tingkat sel

Secara garis besar, efek radiasi pada sel dan jaringan dibagi menjadi 2, yaitu efek langsung dan efek tidak langsung, seperti yang dijelaskan pada gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme efek radiasi pada tingkat sel.⁵

Pada gambar diatas terlihat bahwa radiasi mengakibatkan terjadinya kerusakan DNA baik melalui efek langsung maupun tak langsung. Sel-sel yang mengalami kerusakan akan diperbaiki, dengan kemungkinan

perbaikan tersebut berhasil atau gagal. Kegagalan dalam mekanisme perbaikan sel dapat berujung kepada proses apoptosis atau kematian sel yang terprogram, atau pembentukan sel-sel yang abnormal serta terjadinya proses karsinogenesis.⁵⁻⁶ Sensitivitas sel terhadap radiasi dapat dipengaruhi oleh tingkat proliferasi sel itu sendiri. Berdasarkan hukum Bergonie dan Tribondeau, semakin tinggi tingkat proliferasi sel, semakin besar kemungkinan untuk sensitif terhadap radiasi.¹ Pada miokardium jantung orang dewasa, ditemukan bahwa sebagian besar dari kardiomyosit tidak berproliferasi, hanya sel-sel satelit yang berproliferasi hanya jika diperlukan. Pandangan ini didukung oleh observasi klinis yang menunjukkan tidak ditemukannya regenerasi miokardium yang signifikan pada penyakit atau cedera yang mengakibatkan kehilangan kardiomyosit. Terlebih lagi sangat jarang ditemukannya tumor miokardium primer pada orang dewasa.⁷ Hal ini menunjukkan bahwa pada tingkat selular sel-sel otot jantung bersifat relatif tidak sensitif terhadap radiasi.

Kerusakan pada tingkat jaringan

Pada tingkat jaringan, efek radiasi dapat bermanifestasi dalam efek akut maupun efek kronis. Batasan waktu untuk membedakan efek akut dan efek kronis ditetapkan 90 hari dari dimulainya terapi radiasi. Efek akut sering ditemukan pada jaringan dengan aktivitas proliferasi tinggi. Gejala akut didasari adanya gangguan pada produksi sel akibat radiasi, untuk mengkompensasi kehilangan sel.⁸

Efek kronis akibat radiasi dapat terjadi pada hampir semua organ. Berbeda dengan mekanisme pada efek akut, patogenesis pada efek kronis lebih kompleks. Proses lebih banyak terjadi pada sel-sel parenkim, berupa inaktivasi sel-sel parenkim dari organ tersebut, namun dapat juga terjadi pada sel-sel fibroblast jaringan ikat dan sel-sel endotelial pada pembuluh darah kecil dan kapiler.⁸

Kematian sel-sel endotelial, oleh apoptosis atau kematian mitosis disebabkan oleh radiasi, dikarenakan menyebabkan perubahan dari fungsi sel-sel endotelial. Secara reguler sering terlihat vakuolisasi dan *detachment* dari sel endotelial. Terdapat juga transudasi dari komponen serum ke dinding pembuluh darah dan terlihat edema subendotelial serta oklusi dari kapiler-kapiler dan pembentukan trombus.⁸

Lain halnya dengan fibroblast, secara fisiologis terdapat keseimbangan antara fibroblas dan fibrosit. Radiasi akan meningkatkan stimulasi proses differensiasi dari fibroblast menjadi fibrosit, dengan akibat peningkatan pembentukan dan deposisi kolagen, yang akan mempengaruhi fungsi dari organ. Proses ini dipengaruhi oleh pembentukan dan pelepasan *Transforming Growth Factor- β* (*TGF- β*) dari berbagai populasi sel, yang akan memicu diferensiasi fibroblas.⁸

Gambaran umum efek radiasi pada jantung

Pada jantung, paparan pada dosis rendah dapat terlihat sebagai perubahan yang *reversible* pada gambaran elektrokardiogram (EKG). Pada dosis yang tinggi, perubahan secara morfologi dapat terlihat. Manifestasi akut pada umumnya adalah perikarditis dengan berbagai tingkatannya, dimana akan timbul ketika sebagian besar jantung (dalam hal ini perikardium) terpapar pada dosis > 40 Gy¹⁰. Pada manifestasi kronis juga didapatkan adalah fibrosis dari miokardium, yang menyebabkan kardiomiopati.⁹

Penyakit jantung yang disebabkan radiasi atau *Radiation Induced Heart Disease* (RIHD) adalah istilah yang menunjukkan keadaan klinis dan kondisi patologis cedera pada jantung dan pembuluh besar yang dihasilkan dari terapi radiasi pada penyakit keganasan. Fenomena ini sebagian besar didapatkan pada penerapan terapi radiasi pada penyakit limfoma Hodgkin dan kanker payudara tetapi mungkin dapat terjadi pada setiap terapi radiasi pada daerah dada, seperti kanker paru-paru, kanker esofagus, dan timoma.⁹ Patofisiologi utama pada RIHD termasuk diantaranya adalah peradangan dan fibrosis.¹⁰⁻¹¹ Semua struktur anatomi pada jantung bisa terpengaruh efek dari radiasi. Kelainan yang dapat ditemukan, antara lain :

1. Kelainan pada perikardium

Sekitar 70 - 90% penderita yang mendapatkan paparan radiasi pada daerah mediastinal kemungkinan menunjukkan adanya gangguan pada perikardium.⁹ Pada pemeriksaan patologi pada jantung penderita muda dengan usia 15-33 tahun yang mendapat paparan radiasi > 35 Gy, ditemukan 15 dari 16 orang mengalami penebalan pada perikardium, dengan 5 diantaranya mengalami tamponade perikardium.¹² Dalam penelitian lain, ditemukan sekitar 40% penderita limfoma Hodgkin yang mendapat terapi radiasi mengalami gejala perikarditis secara klinis.¹⁰

Cedera pada perikardium dapat sebagai cedera akut dan cedera lanjut, akibat dari proses inflamasi dan deposisi fibrin awal. Cedera awal pada perikardium berupa perikarditis dengan atau tanpa disertai efusi sebagai akibat kerusakan pada lapisan mikrovaskular yang berlanjut pada episode iskemia yang berulang maupun kerusakan pada lapisan mesoteliumnya. Pada perikardium yang terkena radiasi, ditemukan juga pembuluh darah baru yang berkelok-kelok dan bersifat permeabel, meningkatkan kemungkinan iskemia lanjutan dan fibrosis lanjut. Adanya fibrosis pada pembuluh darah vena dan pembuluh limfatik pada jantung, mengurangi kemampuan untuk mengeluarkan cairan ekstra selular, berakhir pada adanya akumulasi dari eksudat yang kaya akan fibrin.¹³

Sekitar 20% penderita yang mengalami fibrosis lanjut yang signifikan, pada awalnya akan mengalami efusi. Eksudat yang kaya akan fibrin mengakibatkan terjadinya fibrosis jangka panjang pada perikardium. Jaringan adipose normal pada perikardium juga digantikan oleh kolagen dan fibrin. Peningkatan kolagen tipe 1 pada perikardium akan mengurangi kemampuan diastolik dari ventrikel, dan menyebabkan penebalan sebesar 1-7 mm pada keadaan yang lebih berat. Perubahan-perubahan ini akan dapat menjadi beberapa penyakit pada perikardium seperti perikarditis akut maupun kronis, perikarditis, dan kemungkinan perikarditis restriktif yang berat, yang berakhir pada keadaan tamponade. Pada penelitian Veinot, penderita yang ditemukan mengalami gejala restriksi yang signifikan setelah 18 bulan paparan, menunjukkan periode laten yang cukup panjang pascapaparan.⁹

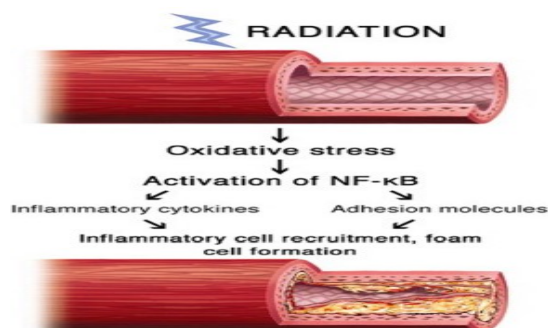
2. Kelainan pada miokardium

Efek radiasi dalam miokardium ditandai dengan fibrosis, baik yang berupa potongan-potongan kecil maupun fibrosis yang luas atau difus. Fibrosis terdiri dari jaringan serat kolagen yang memisahkan kardiomyosit. Suatu fibrosis pada miokardium, merujuk pada model kelinci putih di Selandia Baru, disebabkan oleh cedera pada sel-sel endotel dari kapiler miokardium, atau suatu mikroangiopati.⁹

Pada mikroskop cahaya, cedera sel endotel bermanifestasi sebagai pembengkakan sel, trombosis mikrovaskuler, atau kerusakan mikrovaskuler, yang pada akhirnya semua menyebabkan obstruksi atau penghancuran jaringan mikrovaskular dari miokardium. Kapasitas proliferasi sel-sel endotel yang tersisa tidak cukup

untuk memperbaiki kerusakan jaringan mikrovaskuler, dan akan mengarah pada iskemia dari miosit, yang selanjutnya digantikan oleh jaringan fibrosis. Pada tahap akhir dari degenerasi miosit, sebagian besar dinding ventrikel mungkin sudah digantikan oleh jaringan fibrosa. Pada sebuah studi oleh Fajardo dan Stewart ditemukan juga kepadatan kapiler yang berkurang pada 100 hari pascapaparan radiasi.⁹ Semua bukti-bukti tersebut, menyimpulkan cedera jaringan kapiler akibat radiasi sebagai penyebab yang mendasari degenerasi miokard iskemik, yang dapat berakhir pada keadaan gagal jantung dan kardiomiopati setelah paparan radiasi pada jantung sebagai efek lanjut radiasi.

Beberapa molekul-molekul pro-inflamasi telah dilaporkan diregulasi ketika terdapat paparan radiasi pada sel-sel endotel.¹³ *E-selektin*, molekul adhesi sel endotel, diregulasi dalam 6 jam di paru-paru tikus setelah paparan radiasi 2 Gy.¹⁴ Proses ini melibatkan aktivasi Faktor inti-Kappa B (NF- κ B) seperti terlihat pada gambar 2. Dalam pembuluh darah yang lebih besar, *P-selektin*, faktor proinflamasi awal lain, juga meningkat. Molekul adesi interselular (ICAM-1), yang merupakan mediator penting dari sel, yang diregulasi pada 2-7 hari setelah *Total Body Irradiation* sebesar 8 Gy pada tikus dan temuan ini juga telah dikaitkan dengan aktivasi NF- κ B. Molekul adesi PECAM-1 (CD 31), yang terlibat dalam transmigrasi leukosit, telah terbukti diregulasi 3 hari setelah radiasi pada sel endotel secara *in vitro*.¹⁵⁻¹⁶ Peristiwa-peristiwa pro-inflamasi ini menunjukkan korelasi secara molekular pada perubahan radiasi awal yang diamati pada pembuluh-pembuluh darah kecil dari miokardium.



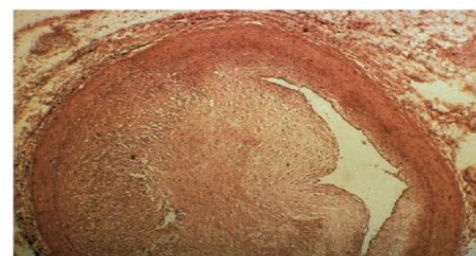
Gambar 2. Peran NF- κ B pada kerusakan vascular akibat radiasi.⁹

Peningkatan regulasi sitokin-sitokin juga telah diamati setelah paparan radiasi pada sel endotel. Interleukin-8 (IL-8), yang merupakan kemoatraktan untuk leukosit

dan menginduksi proliferasi sel endotel, juga diregulasi, seperti halnya IL-6.¹⁶ Pada proliferasi sel, kerusakan radiasi ditunjukkan sebagai akibat kematian mitosis dari sel endotel.¹⁰ Selain itu, apoptosis dari sel endotel telah diamati setelah radiasi secara *in vivo*.¹⁶ Sitokin lain terbukti terlibat adalah Tumor necrosis factor (TNF), IL-1, IL-18, faktor kemotaktik monosit, *Platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *Transforming growth factor- β* (TGF- β).¹⁰ Lebih lanjut, terdapat bukti efek protrombotik dari radiasi. Peningkatan faktor von Willebrand (vWF) telah diamati pada kapiler dan arteri-arteri dari beberapa spesies, dalam jangka waktu dari 5 jam sampai 16 bulan pasca radiasi. Aktivasi berikutnya dari sistem koagulasi menyebabkan penempelan dari platelet dan terbentuknya trombus melalui deposisi fibrin.⁹

3. Kelainan pada arteri koroner

Penyakit arteri koroner telah dikaitkan dengan terapi radiasi terutama pada kanker payudara dan limfoma Hodgkin. Pada intinya, secara morfologi penyakit arteri koroner akibat radiasi tidak berbeda dari penyakit arteri koroner akibat dari aterosklerosis oleh penyebab lain. Temuan karakteristik proliferasi miofibroblast pada tunika intima dan plak aterosklerotik oleh lipid yang mengandung makrofag juga terlihat.^{4,9} Pada gambar dibawah dapat dilihat gambaran fibrosis pada arteri koroner pascaradiasi pada daerah dada. Dalam proses ini terdapat penyempitan dari lumen pembuluh dan kemungkinan fissure pada plak, yang menyebabkan trombosis. Namun, ada temuan peningkatan deplesi dari sel-sel otot polos pada tunika media dan perubahan fibrotik yang lebih luas pada tunika media serta pada adventitia, dibandingkan dengan penyakit arteri koroner pada keadaan non-radiasi.⁹



Gambar 3. Gambaran fibrosis pada *left ascending artery* pasca radiasi dinding dada kiri.⁹

4. Aterosklerosis

Beberapa peristiwa dari aterosklerosis dapat dipicu oleh radioterapi dan percepatan rangkaian peristiwa ini oleh radiasi juga dapat dipertimbangkan. Telah

disimpulkan bahwa aterosklerosis adalah suatu proses monoklonal (seperti kanker), dimulai dengan mutasi sel tunggal, diprakarsai oleh faktor eksogen, misalnya radiasi, memberikan penjelasan yang mungkin pada peningkatan risiko kejadian kardiovaskular bahkan pada radiasi dosis rendah. Di sisi lain, sel-sel otot polos pada manusia tampaknya berasal dari asal monoklonal, menunjukkan perluasan klon yang sudah ada secara alami lebih dari peristiwa mutasi akibat radiasi. Fenomena lain yang menghubungkan kerusakan akibat radiasi pada kejadian aterosklerosis adalah ketidakstabilan gen, yang ditampilkan pada kedua kondisi tersebut, kemungkinan menunjukkan mekanisme patogenik yang umum.

Penelitian oleh Halle *et al.*, yang melakukan biopsi arteri dari 13 pasien yang menjalani bedah rekonstruksi untuk kanker kepala dan leher. Biopsi didapatkan dari pembuluh darah daerah servikalis yang terkena radiasi dan dari arteri yang tidak mendapat radiasi. Dosis radiasi rata-rata 60 Gy dan waktu rata-rata dari radiasi ke biopsi adalah 30 minggu (berkisar 4-500 minggu). Analisis gen menunjukkan ekspresi yang meningkat pada gen yang terkait dengan angiogenesis, koagulasi, dan peradangan ketika dibandingkan antara arteri yang terkena radiasi dengan arteri yang tidak terkena radiasi. Mayoritas dari gen-gen ini terkait dengan jalur sinyal NF-kB dan disregulasi bahkan hingga beberapa tahun pascaradiasi, yang menunjukkan peradangan berkelanjutan, sehingga mungkin menyebabkan aterosklerosis.¹⁷

Stewart *et al.* meneliti tikus dengan apolipoprotein-negatif, diberikan radiasi dengan dosis tunggal 14 Gy pada arteri karotis dan diikuti perkembangan plak aterosklerotik sampai 34 minggu. Onset dari plak ditemukan lebih awal dan tingkat pertumbuhan plak lebih cepat pada arteri karotis yang diberikan radiasi dibandingkan dengan pada arteri yang tidak diberikan radiasi. Secara histologis, pada arteri karotid menunjukkan tanda-tanda ketidakstabilan plak seperti perdarahan intraplak atau akumulasi makrofag. Stewart menyimpulkan bahwa radiasi pada hewan tersebut mengakibatkan peradangan kronis, mendukung terbentuknya plak yang lebih rapuh.¹⁶

5. Kelainan pada katup jantung

Kelainan pada katup bukanlah suatu kelainan karakteristik pada jantung akibat paparan radiasi jika dibandingkan dengan perubahan yang terjadi pada miokardium dan pembuluh darah koroner. Gambaran fibrotik pada

katup biasanya tidak terkait kerusakan mikrovaskular sebagaimana halnya bahwa katup jantung bersifat *avascular*. Kerusakan katup yang terjadi terkait pada kelainan miokardium yang telah terjadi sebelumnya.^{3,17}

6. Gangguan konduksi jantung

Abnormalitas sistem konduksi bukan merupakan kelainan jantung yang sering dilaporkan dengan kaitannya terhadap paparan radiasi. Aritmia dapat disebabkan oleh kerusakan mikrovaskular, menyebabkan abnormalitas konduksi pada kardiomyosit atau menyebabkan kerusakan secara langsung pada struktur penting seperti *sinoatrial nodes* atau *atrio-ventrikular nodes*. Yang berakibat adanya suatu bradikardia *AV-node* atau semua tipe dari blok jantung, termasuk blok jantung total.³

Fibrosis pada dinding ventrikel kiri dikaitkan dengan peningkatan fokus ektopi pada ventrikel. Pada laporan mengenai 6 penderita yang mendapat radiasi pada daerah dada, semuanya menunjukkan blok AV komplik yang membutuhkan pemasangan *pacemaker* permanen. Dari 6 penderita, 5 orang mengalami *Complete Right Bundle Branch Block* atau *Alternating Right Bundle Branch Block*. Dengan rata-rata dosis yang didapat 52 Gy. Pada para penderita ini juga ditemukan kelainan lain, seperti fibrosis miokardia, penyakit pada perikardium, dan penyakit arteri koroner.⁴

Pada penelitian terhadap hampir 200 penderita kanker payudara, didapatkan adanya gangguan konduksi secara signifikan pada 6 bulan dan 10 tahun pasca terapi radiasi. Sembilan belas persen pasien menderita gangguan irama jantung sebelum terapi, yang meningkat mencapai 45% pada 6 bulan dan 10 tahun pascaterapi. Kelainan yang sering terlihat pada penderita kanker payudara kiri 6 bulan pascaterapi adalah abnormalitas gelombang T. Pada 10 bulan pascaterapi, lebih sedikit ditemukan abnormalitas gelombang T, namun terdapat peningkatan *ST Depression*.⁴

Faktor-faktor lain yang mempengaruhi

1. Pemberian kemoterapi dan/atau terapi target
Antrasikilin merupakan salah satu contoh obat kemoterapi yang memiliki efek samping kardiotoxistas. Kejadian kardiomiopati meningkat secara signifikan pada penderita yang mendapat dosis lebih dari 550 mg/m².¹⁸⁻¹⁹

Golongan kemoterapi lain yang banyak digunakan adalah agen alkilating, yang pertama kali digunakan sebagai terapi leukemia. *Cyclophosphamide* secara relatif dapat ditoleransi dalam dosis rendah. Pemberian cisplatin lewat infus bisa menimbulkan sindrom klinis akut seperti nyeri dada, palpitasi, dan terkadang peningkatan enzim jantung yang menunjukkan infark miokard. Pemberian cisplatin bersamaan dengan *Cyclophosphamide* dapat menyebabkan gagal jantung pada pasien dengan usia lanjut atau yang sudah pernah mendapat radiasi pada daerah mediastinal sebelumnya.¹⁹

Efek kardiotoxik dari kemoterapi yang termasuk golongan antimetabolit seperti 5-fluorouracil (5-FU) adalah sindrom iskemia, dengan gejala klinis yang bervariasi dari angina pectoris sampai infark miokard akut. Iskemia biasanya bersifat reversibel dengan penghentian pemberian cisplatin dan pemberian obat-obatan anti iskemia. Adanya penyakit arteri koroner sebelumnya, meningkatkan kemungkinan dari 1,1% menjadi 4,5%.²⁰

Terapi target (antibodi monoklonal) juga dilaporkan memiliki efek kardiotoxik. Laporan yang menunjukkan disfungsi jantung dan gagal jantung kongestif pada pemberian trastuzumab, lebih tinggi dari perkiraan terutama pada pemberian yang bersamaan dengan kemoterapi lain yang mempunyai sifat kardiotoxik. Pemberian trastuzumab saja mempunyai risiko 2% untuk terjadinya keadaan disfungsi jantung, dan meningkat menjadi 16% jika dikombinasikan dengan antrasiklin dan *cyclophosphamide*.²¹

2. Penyakit sistemik lain dan kebiasaan merokok

Pada penderita kanker payudara, studi multi institusi menyebutkan bahwa kebiasaan merokok dan terapi radiasi meningkatkan risiko terjadinya infark miokard yang fatal (HR = 3.04 vs tidak merokok/tanpa terapi radiasi). Keadaan serupa juga didapatkan pada hipertensi dan radiasi pada penderita kanker payudara kiri untuk dapat menyebabkan terjadinya penyakit arteri koroner (HR = 11.4 vs Radiasi pada kanker payudara kanan tanpa disertai hipertensi). Pengaruh usia tampaknya belum terlalu jelas, namun beberapa studi menunjukkan kecenderungan kejadian infark miokard pasca radiasi pada usia > 60 tahun jika dibandingkan usia < 50 tahun atau < 60 tahun.²¹

Pada penderita limfoma Hodgkin pascaradiasi dengan faktor risiko lain (seperti usia lanjut, obesitas,

hipertensi, riwayat penyakit jantung pada keluarga, kadar lipoprotein yang abnormal, dan kebiasaan merokok) meningkatkan risiko untuk terjadinya morbiditas pada jantung.²¹

Kejadian gangguan jantung pada terapi radiasi

Berdasarkan perhitungan toleransi jaringan sehat oleh *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC), dosis radiasi yang mengenai jantung diusahakan serendah mungkin (*As Low Reasonably Achievable/ ALARA*). Pada kasus kanker payudara, batasan untuk jantung ditetapkan pada V25<10%, dengan *Toxicity Rate* <1% (pada fraksi 1,8-2 Gy), sedangkan batasan untuk jaringan perikardium dengan rata-rata dosis < 27 Gy atau V30 < 46%, dengan *toxicity rate* 15 % (*end pointnya* adalah perikarditis).²¹

Sampai saat ini belum ada suatu panduan yang mewajibkan adanya pemeriksaan kardiovaskular lengkap pada penderita-penderita yang akan menjalani terapi radiasi pada daerah dada. Namun, *European Society of Cardiology* mengelompokkan beberapa faktor risiko untuk terjadinya *Radiation Induced Heart Disease*, yang dapat dilihat pada tabel 1.²²

Tabel 1. Faktor risiko *radiation-induced heart disease*.²²

| Faktor risiko |
|--|
| Radiasi pada dinding dada kiri atau depan |
| Dosis kumulatif besar (>30 Gy) |
| Pasien usia muda (<50 tahun) |
| Tumor dekat jantung |
| <i>Shielding</i> inadeguat |
| Kemoterapi konkomitan (antrasiklin) |
| Risiko penyakit kardiovaskular (diabetes mellitus, merokok, berat badan berlebih, hipertensi, hiperkolesterolemia) |
| Adanya penyakit jantung |

Penderita yang dikatakan dengan risiko tinggi dinyatakan sebagai penderita dengan radiasi pada dinding dada kiri atau anterior disertai ≥ 1 faktor risiko.²² Penderita dengan faktor risiko, dapat dipertimbangkan untuk dilakukannya pemeriksaan dan konsultasi di bidang kardiovaskular terlebih dahulu sebagai data pra terapi. Informasi tersebut dapat digunakan sebagai dasar *informed consent* kepada penderita serta sebagai bahan pertimbangan untuk dilakukan *screening* gangguan jantung pascaterapi radiasi.

Penderita limfoma hodgkin yang mendapat terapi radiasi dengan teknik radioterapi masa lalu (dengan memasukkan seluruh jantung dan arkus aorta pada lapangan radiasi) mempunyai risiko mortalitas akibat penyakit jantung 7 kali dibandingkan populasi umum lainnya.²¹ Penelitian dalam skala besar pertama kali dilakukan pada universitas Stanford antara tahun 1964-1972. Pada penelitian ini sebanyak 377 penderita limfoma hodgkin yang mendapat terapi radiasi dengan teknik *Mantle* setidaknya 35 Gy (dosis rata-rata pada mediastinum adalah 44.1 Gy). Empat puluh sembilan penderita (13%) mengalami perikarditis pada rata-rata interval 9 bulan dari terapi (dengan kisaran 0-85 bulan).²³ Pada penelitian oleh Tukenova *et al.*, risiko relatif (RR) untuk mengalami kematian akibat gangguan kardiovaskular terkait radioterapi adalah 5 (*Confidence Interval/CI* 1.2-21.4). Risiko secara signifikan berkaitan dengan total rata-rata dosis radiasi pada jantung: risiko relatif 26.1 untuk dosis > 5 Gy, 12.5 untuk dosis 5-14,9 Gy, dan tidak ada peningkatan signifikan pada dosis < 5 Gy.²⁴

Mulrooney *et al.* melaporkan penelitian mengenai gangguan jantung pada > 14000 penderita kanker anak. Dosis radiasi pada jantung 15 – 35 Gy secara signifikan meningkatkan *hazard rate* dari gangguan jantung kongestif (2.2, CI 1.4-3.5), infark miokard (2.4, CI 1.2-4.9), penyakit perikardium (2.2, CI 1.3-3.9) dan abnormalitas pada katup-katup jantung (3.3, CI 2.1-5.1) jika dibandingkan pada penderita yang tidak mendapat terapi radiasi.²⁴

Pada meta-analisis oleh *The Early Breast Cancer Trial* menunjukkan bahwa terdapat kejadian kardiovaskular yang signifikan pada penderita kanker yang mendapat terapi radiasi (RR 1.28). Data juga menunjukkan bahwa risiko relatif kematian akibat gangguan jantung meningkat sebanyak 3% per Gy. Risiko didapatkan lebih besar pada kanker payudara kiri (dengan rata-rata dosis pada jantung 12 Gy, risiko relatif 1.44) dibandingkan pada kanker payudara kanan (rata-rata dosis pada jantung 5 Gy, risiko relatif 1.18).²¹

Sebuah studi terbaru, menganalisa insiden penyakit jantung pada 35000 wanita dengan kanker payudara yang mendapat terapi radiasi di Denmark dan Swedia mulai tahun 1976 sampai 2006. Risiko dihitung dengan membandingkan juga dosis yang diterima jantung pada kasus kanker payudara kiri dan kanan, dimana pada kasus kanker payudara kiri jantung mendapat dosis 6,3

Gy sedangkan pada kasus payudara kanan mendapat 2,7 Gy. Didapatkan ratio insiden antara kanker payudara kiri dan kanan untuk; infark miokard akut sebesar 1.22, angia 1.26, perikarditis 1.61, dan penyakit pada katup jantung sebesar 1.54. Darby *et al.* mendapatkan peningkatan kejadian koroner terhadap dosis rata-rata pada jantung sebesar 7.4% Gy.²⁵⁻²⁶

Medikamentosa untuk pencegahan gangguan jantung pada terapi radiasi

Menstabilkan fungsi endotelial dan menghambat fibrosis dapat menghambat kerusakan jantung akibat radiasi. Statin sebagai obat yang mempunyai efek baik sebagai anti inflamasi, anti trombotik, dan anti fibrotik (sebagai tambahan dari fungsi untuk menurunkan kadar kolesterol) merupakan kandidat yang baik untuk menghambat terjadinya gangguan jantung akibat radiasi. Sebuah penelitian experimental menunjukkan bahwa pemberian statin dan ROCK (*Rho Kinase*) inhibitor dapat mengurangi kejadian fibrosis pada jantung dan paru pascaradiasi daerah dada.²¹

Pentoxifylline menghambat proliferasi fibroblas dan respon intra selular terhadap *Tumor Growth Factor β* dan *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF). Pada 2 penelitian eksperimental menunjukkan bahwa pemberian *Pentoxifylline* dan vitamin E (anti oksidan) dapat mempunyai efek dalam menghambat fibrosi miokardium akibat radiasi. Walaupun, penghentian mendadak dari *Pentoxifylline* telah dikaitkan dengan *rebound effect* dan meningkatkan proses fibrosis.²¹

Modifikasi teknik radioterapi untuk pencegahan gangguan jantung pada terapi radiasi

Data awal mengenai kardiotoxicitas didapat dari *The Stockholm Breast Cancer Trial*, yang memberikan radiasi sebesar 45 Gy dengan dosis per fraksi sebesar 1,8 Gy, dan didapatkan angka mortalitas terkait gangguan jantung akibat radiasi sebesar 6,8 % dalam 15 tahun. Data dari penelitian tersebut menunjukkan rata-rata volume jantung yang mendapat 50 % dosis (22.5 Gy) adalah sebesar 26 %.

Salah satu penelitian yang menunjukkan pendekatan alternatif untuk mengurangi dosis pada jantung adalah melakukan review pada penggunaan teknik *3D Conformal Radiation Therapy* (3DCRT) pada 100 wanita

penderita kanker payudara kiri T1N0M0 pas-calumpektomi, dengan dosis 2 Gy per fraksi dan dosis total sebesar 50 Gy. Hasil yang didapatkan adalah pengurangan volume jantung yang mendapat dosis radiasi 50 % menjadi 5.7 %. Hasil penelitian ini meningkatkan penggunaan teknik 3DCRT pada kanker payudara.²⁷

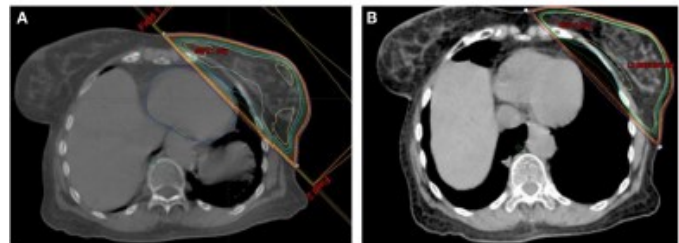
Ashraf *et al.* melakukan penelitian dosimetrik retrospektif yang membandingkan perbedaan teknik radiasi 3DCRT dengan IMRT pada 14 penderita yang menjalani *Whole Breast Irradiation*, dan menemukan bahwa teknik 3DCRT memberikan indeks konformitas yang lebih baik, dan dapat menurunkan dosis pada OAR serta menurunkan risiko *Radiation Induced HeartDisease*. Pada gambar 4 ditunjukkan perbedaan dosimetrik kedua teknik radiasi tersebut.²⁸

Pada beberapa pusat radioterapi, telah menunjukkan bahwa penggunaan teknik *Intensity-Modulated Radiation Therapy* (IMRT) pada penderita kanker payudara kiri dapat membatasi dosis radiasi tinggi pada jantung tanpa membatasi dosis yang diberikan.^{25,29} Ketika dibandingkan dengan teknik konvensional menggunakan blok jantung, IMRT masih lebih baik dalam menurunkan volume jantung yang terkena radiasi dosis tinggi. Pada model *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP), teknik IMRT menunjukkan probabilitas yang rendah untuk terjadi komplikasi pada jantung. Yang paling penting, teknik IMRT dapat diterapkan secara efisien dan berulang sehingga manfaat pada pengurangan dosis pada jantung dapat dipertahankan.²⁹ Tabel 2 menunjukkan perbandingan dosimetrik

pada jantung dan paru antara teknik 3DCRT dan IMRT untuk 169 penderita kanker payudara kiri .

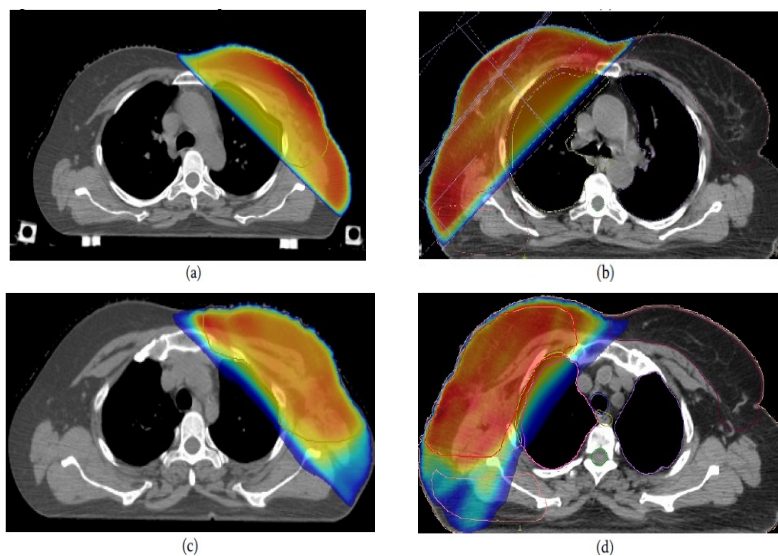
Rudat *et al.* melakukan perbandingan dosimetrik antara teknik radiasi tangensial 3DCRT dengan tangensial IMRT pada 20 penderita kanker payudara pasca mastektomi, dengan hasil bahwa teknik radiasi tangensial IMRT secara signifikan menurunkan dosis-volume jantung dan paru ipsilateral.³⁰ Morganti *et al.* juga menemukan hal yang serupa pada teknik IMRT *whole breast* pasca operasi.³¹

Pengaturan waktu radiasi dan siklus pernapasan dengan menahan nafas telah didokumentasikan lebih dari dua dekade yang lalu. Dengan menggunakan CT Scan, beberapa studi menunjukkan bahwa dengan inspirasi volume jantung yang terkena radiasi dapat dikurangi dikarenakan jantung akan menjauhi dinding dada.²⁶⁻²⁷ Pada gambar 4 dapat terlihat bahwa menahan nafas atau inspirasi akan mempengaruhi anatomi dada dan berpengaruh terhadap dosis radiasi pada jantung.²⁷



(A) free breathing and (B) deep inspiration breath hold plans for a single patient.

Gambar 4 Pengaruh inspirasi terhadap volume jantung yang terkena Radiasi.²⁷



Gambar 3 Perbedaan Dosimetrik Teknik 3DCRT (gambar a,b) Dengan IMRT (gambar c,d).²⁸

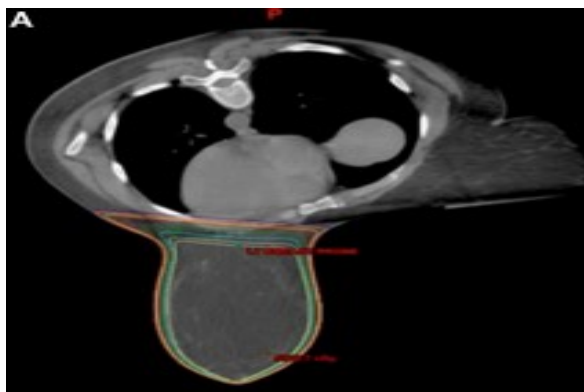
Tabel 2. Perbandingan dosimetrik antara teknik 3DCRT dan IMRT pada jantung dan paru.³¹

| Parameter | Small Size Breast (<360.0 cm ³) | | | Medium Size Breast (≥360.0 cm ³ and ≤568.0 cm ³) | | | Large Size Breast (>568.0 cm ³) | | |
|--------------------------------------|---|---------------|-------|---|---------------|------|---|---------------|-------|
| | 3D | IMRT | p | 3D | IMRT | p | 3D | IMRT | p |
| | Mean ±SD | Mean ±SD | | Mean ±SD | Mean ±SD | | Mean ±SD | Mean ±SD | |
| D _{max} Lung | 101.6 ±4.9 | 96.8 ±13.0 | 0.01 | 95.8 ±19.6 | 96.1 ±14.0 | 0.94 | 98.8 ±11.7 | 97.1 ±5.1 | 0.42 |
| D _{mean} Lung | 7.0 ±2.9 | 6.0 ±2.3 | 0.09 | 7.3 ±3.8 | 7.6 ±3.6 | 0.72 | 9.7 ±7.8 | 7.8 ±3.6 | 0.02 |
| V _{80%} Lung | 3.2 ±2.0 | 2.5 ±2.5 | 0.07 | 3.5 ±2.7 | 3.1 ±2.2 | 0.55 | 4.3 ±2.8 | 3.3 ±3.05 | 0.13 |
| V _{95%} Lung | 1.7 ±1.6 | 0.9 ±1.1 | 0.009 | 1.7 ±1.4 | 1.6 ±1.9 | 0.96 | 2.3 ±2.2 | 0.9 ±1.2 | 0.001 |
| D _{max} Heart ^a | 56.7 ±33.3 | 46.8 ±34.6 | 0.29 | 63.5 ±35.4 | 66.5 ±35.1 | 0.79 | 71.6 ±30.7 | 60.2 ±30.0 | 0.23 |
| D _{mean} Heart ^a | 2.5 ±2.5 | 2.2 ±1.4 | 0.67 | 4.8 ±5.0 | 4.1 ±2.7 | 0.67 | 4.1 ±1.8 | 3.7 ±2.3 | 0.59 |
| V _{80%} Heart ^a | 0.9 ±4.0 | 0.1 ±0.5 | 0.41 | 1.2 ±2.8 | 0.4 ±0.8 | 0.31 | 0.3 ±0.8 | 0.3 ±0.9 | 0.78 |
| V _{95%} Heart ^a | 0.1 ±0.5 | 0.04 ±0.1 | 0.49 | 0.5 ±1.2 | 0.1 ±0.5 | 0.30 | 0.1 ±0.5 | 0.01 ±0.08 | 0.39 |

^a Analysis on 169 left breast cancer patients

Sebuah penelitian di Denmark mendapatkan penurunan v50% dari jantung sebesar 80-90% dan penurunan dosis median pada LAD arteri koroner dengan inspirasi dalam.²⁹ Pada analisis MRI yang dilakukan di Rumah Sakit William Beaumont menunjukkan penurunan dosis pada ventrikel kiri dengan *Active Breathing Control (ABC)*. Studi pada 319 penderita mengkonfirmasi hasil tersebut dengan mendapatkan penurunan V20Gy dan V40Gy pada jantung, beserta penurunan pada dosis rata-rata jantung. Hasil ini juga didapatkan pada keadaan pascamastektomi, bahkan pada terapi radiasi yang melibatkan kelenjar limfe regional.²⁹

Posisi *prone* dikembangkan untuk penderita dengan payudara besar, menggantung, yang memungkinkan payudara menjauh dari dinding dada. Ini memungkinkan batas dari radiasi diposisikan jauh dari jantung dan mengurangi dosis pada jantung, seperti yang ditunjukkan pada gambar 5.



Gambar 5. Posisi *prone* pada radiasi payudara.²⁹

Pada 200 wanita dengan kanker payudara kiri, posisi *prone* menunjukkan penurunan yang signifikan pada volume jantung yang terkena radiasi sebesar 85.7 % jika

dibandingkan dengan posisi *supine*.²⁷ Namun, posisi ini tidak mempunyai manfaat yang signifikan pada wanita dengan payudara berukuran kecil serta tidak disarankan jika ada keterlibatan kelenjar getah bening aksila.²⁹

Kesimpulan

Terapi radiasi merupakan salah satu modalitas pengobatan penyakit keganasan pada daerah dada, yang mempunyai peranan signifikan dalam hal meningkatkan kesintasan penderita, terutama pada penderita stadium awal. Dengan semakin panjangnya usia penderita, beberapa efek samping lanjut mulai dapat didokumentasikan, salah satunya adalah efek radiasi pada jantung.

Efek radiasi ini sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah tingkat proliferasi dari sel itu sendiri. Sel otot jantung dalam hal ini adalah salah satu sel dengan tingkat proliferasi yang rendah, sehingga secara selular. Sel otot jantung termasuk salah satu sel yang relatif radioresisten. Namun, jantung tidak hanya terdiri dari sel otot jantung, namun beberapa sel-sel lain yang membentuk jaringan jantung. Yang terpenting dalam kaitannya dengan radiasi adalah keberadaan dari pembuluh-pembuluh darah yang akan memberikan nutrisi dan oksigen kepada otot-otot jantung. Selain itu, radiasi juga mengakibatkan peningkatan differensiasi fibroblast menjadi fibrosit. Kedua keadaan diatas yang menjadi mekanisme utama terjadinya gagal jantung akibat radiasi sebagai efek kronis radiasi.

Penderita dengan faktor risiko seperti daerah radiasi yang pada dinding dada anterior atau kiri, dosis

akumulasi tinggi (>30 Gy), usia muda (<50 tahun), dosis per fraksi yang tinggi (>2Gy / hari), letak dan ekstensi tumor yang dekat jantung, kemoradiasi, adanya faktor risiko kardiovaskular lain (contoh Diabetes Melitus, merokok, overweight, \geq hipertensi sedang, hiperkolesterolemia) dan adanya penyakit kardiovaskular lainnya, memerlukan perhatian yang lebih mendalam baik pada keadaan pre radiasi maupun pada keadaan

pasca radiasi. Dapat dipertimbangkan untuk dilakukannya pemeriksaan dan konsultasi di bidang kardiovaskular terlebih dahulu sebagai data sebelum terapi.

Beberapa modifikasi dalam bidang medikamentosa maupun bidang onkologi radiasi telah dilakukan dan diteliti guna dapat menurunkan angka kejadian gangguan jantung di masa yang akan datang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Radiobiology. In : Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C, editors. Basic radiation oncology. Berlin:Springer;2010. p.71-143.
2. Jaworski C, Mariani J a., Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(23):2319–28.
3. Nilsson, G. 2012. Cardiovascular side effects of radiotherapy in breast cancer [disertasi]. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis; 2012.
4. Shah S, Gnanasegaran G, Sundberg-Cohon J, Buscombe JR. The heart: anatomy, physiology and exercise physiology. *Integr Cardiol Nucl Med Physicians A Guid to Nucl Med Physicians*. 2009;3–22.
5. Kumar V, Abbas A, Aster J. Enviromental and nutritional diseases. In : Kumar V, Abbas A, Aster J, editors. Robbins: basic pathology. 9th ed. Philadelphia.Elsevier Saunders;2013. p.269-308.
6. Radiation interactions direct Vs. indirect [image from internet]. May 3, 2012 [cited 2015 Oct 22]. Available from: https://www.science.mcmaster.ca/medphys/images/files/courses/3U03/L3_May_3_2012.pdf.
7. Soonpaa MH, Field LJ. Survey of studies examining mammalian cardiomyocyte DNA synthesis. *Circ Res* 1998;83(1):15–26.
8. Dörr,w.Pathogenesis of normal tissue side effect. In : Joiner M, Kogel Avd, editors. Basic clinical radiobiology. 4th ed. London: Hodder Arnold;2009. p.169-90.
9. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease : pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol* 2015;5:1–8.
10. YarnoldJ,VozeninBrotonsM-C. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol* 2010;97(1):149–61.
11. Fajardo LGLF, PrionasSD, KaluzaGL, RaiznerAE. Acute vasculitis after endovascular brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 53(3):714–9.
12. Stewart JR, Fajardo LF. Radiation-induced heart disease:an update. *Prog Cardio Vasc Dis* 1984;27(3):173–94.
13. Schultz-Hector, S. and K.R. Trott, Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1): 10-8.
14. Hallahan, D.E. and S. Virudachalam, Ionizing radiation mediates expression of cell adhesion molecules in distinct histological patterns within the lung. *Cancer Res* 1997;57(11): 2096-9.
15. Hallahan, D.E. and S. Virudachalam, Intercellular adhesion molecule 1 knockout abrogates radiation induced pulmonary inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(12): 6432-7.
16. Van Der Meeren, A. Differential regulation by IL-4 and IL-10 of radiation-induced IL-6 and IL-8 production and ICAM-1 expression by human endothelial cells. *Cytokine* 1999;11(11): 831-8.
17. Brosius IFC, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease:analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981;70(3):519 –30.
18. Myers C. Role of iron in anthracycline action. In: Hacker M, Lazo J,Tritton T, editors. Organ directed toxicities of anticancer Drugs. Boston: Martinus Nijhoff;1988. p.17–30.
19. Nieto Y, Cagnoni P, Bearman SI, et al. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:198–203.
20. Gradishar WJ, Vokes EE. 5-Fluorouracil cardiotoxicity: a critical review. *Ann Oncol* 1990;1:409–414.
21. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose–volume effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol* 2010;76(3):S77–85.
22. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults : a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;721–40.
23. Stewart FA, Seemann I, Hoving S, Russell NS.

- Understanding radiation-induced cardiovascular damage and Strategies for Intervention. *Clin Oncol* 2013;25(10):617–24.
24. Martinou M, Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy. *Semin Oncol* 2013;40(2):178–85.
 25. Cutter, Taylor, Rahimi, McGale, Ferreira, Darby. Effects of radiation therapy on the cardiovascular system. In : Ewer MS, Yeh E, editors. *Cancer and the heart*. 2nd ed. Shelton. PMPH. 2013. p 83-131.
 26. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2013;368(11):987–98.
 27. Beck RE, Kim L, Yue NJ, Haffty BG, Khan AJ, Goyal S. Treatment techniques to reduce cardiac irradiation for breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy : a review. *Front Oncol* 2014;4(November):1–9.
 28. Ashraf M, Janardhan N, Bhavani P, Shivakumar R, Ibrahim S, Reddy PY, et al. Dosimetric comparison of 3DCRT versus IMRT in whole breast irradiation of early stage breast cancer *Int J Cancer Ther Oncol* 2014;2(3):1–9.
 29. Shah C, Badiyan S, Berry S, Khan AJ, Goyal S, Schulte K, et al. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;112(1):9–16.
 30. Rudat V, Alaradi AA, Mohamed A, Ai-yahya K, Al-tuwaijri S. Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients : A dosimetric comparison. *Radiat Oncol* 2011;6(1):26.
 31. Morganti, Alessio G et al. Forward planned intensity modulated radiotherapy (IMRT) for whole breast postoperative radiotherapy. Is it useful? When?. *J Appl Clin Med Phys* 2011;12(2):34-51.



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

RADIOTERAPI KONFORMAL TIGA DIMENSI DENGAN PESAWAT COBALT-60

Henry Kodrat, R. Susworo, Tuti Amalia, Rd Riyani Sabariani

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

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Desember 2015
- Disetujui Desember 2015

Alamat Korespondensi:

dr. Henry Kodrat, Sp.Onk.Rad

E-mail: henrykodrat@gmail.com

Teknik radiasi konformal tiga dimensi menjadi standar radioterapi minimal di negara maju dan negara berkembang dalam penatalaksanaan kanker untuk tujuan kuratif. Tujuan teknik radiasi eksterna konformal tiga dimensi (3D) adalah agar volume target mendapat cakupan dosis yang sesuai, sebaran dosis yang homogen dan mengurangi dosis terhadap jaringan normal sekelilingnya. Alur perencanaan dan pelaksanaan radiasi konformal tiga dimensi melalui beberapa tahapan prosedur, yang menyerupai rantai; ini dikenal sebagai "Chain of Radiotherapy". Pesawat Cobalt-60 merupakan tulang punggung untuk banyak departemen radioterapi di negara-negara berkembang. Ini disebabkan karena biaya perawatan rendah, desain yang sederhana dan tidak memerlukan daya catu listrik yang tinggi.

Kata kunci: radiasi konformal tiga dimensi (3D), Cobalt-60, radioterapi.

Three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) technique becomes standard practice of radiotherapy in both well-developed dan developing countries when treating various types of cancer with curative intent. The purpose of the 3-D conformal radiation therapy is to achieve conformal coverage, homogeneous dose distribution and reduced dose to surrounding normal tissue. The planning and delivery of a 3D-CRT require a chain of procedure; this process is known as the "Chain of Radiotherapy". Cobalt-60 machine is the backbone for many radiotherapy departments in developing countries. This is because of maintenance costs are low, simple design and does not require high electrical supply.

Keywords: Three-dimensional radiation therapy, Cobalt-60, radiotherapy.

Hak Cipta ©2016 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Radioterapi konformal 3-dimensi (3D) merupakan konsep perencanaan terapi radiasi dengan menggunakan data volumetrik dari CT-Scan. Penggunaan CT-Scan dalam penentuan volume target berguna dalam mengurangi ketidak-akuratan geografis. Dengan semakin berkembangnya teknologi pencitraan diagnostik dan radioterapi, kombinasi perencanaan radiasi 3 dimensi disertai penggunaan pengaturan berkas sinar yang lebih kompleks dapat menghasilkan cakupan sinar yang disesuaikan dengan bentuk tumor. Kombinasi ini melahirkan konsep radioterapi konformal 3-dimensi. Selain diperoleh cakupan sinar yang disesuaikan dengan bentuk tumor, penggunaan berkas sinar yang lebih kompleks dapat meningkatkan homogenitas dan mengurangi dosis terhadap jaringan normal, sehingga diperoleh rasio terapeutik yang lebih baik. Dosis radiasi yang rendah pada jaringan sehat dan sebaran dosis

homogen bertujuan mengurangi toksisitas baik akut maupun kronik, sehingga diperoleh kualitas hidup yang lebih baik. Selain itu dengan dosis jaringan sehat yang rendah, dapat memungkinkan untuk dilakukan eskalasi dosis, dengan harapan dapat terjadi peningkatan respon terapi.^{1,2}

Saat ini perkembangan teknologi untuk melakukan radiasi 3-dimensi sudah semakin maju, seperti CT simulator, komputer dan piranti lunak yang mampu untuk menghitung dosis secara lebih akurat, dan peralatan untuk membentuk lapangan seperti kolimator berbilang ganda (*multileaf collimator/MLC*), oleh karena itu, cara perencanaan dan pemberian radiasi seperti ini semakin memperoleh popularitas. Radioterapi 3-dimensi merupakan langkah awal menuju radioterapi konformal 3-dimensi. Saat ini, teknik ini menjadi standar radioterapi minimal di negara maju ketika menangani banyak tipe kanker untuk tujuan kuratif.^{1,2}

Dasar-dasar radioterapi 3-dimensi

Radiasi konformal 3-dimensi merupakan istilah yang digunakan untuk mendeskripsikan perencanaan dan pemberian radioterapi berdasarkan data pencitraan tiga dimensi dengan penggunaan pengaturan berkas sinar yang lebih kompleks sehingga lapangan radiasi yang terbentuk, disesuaikan dengan bentuk jaringan tumor.¹

Konsorsium Dynarad Eropa mengusulkan bahwa tingkat kesulitan dari perencanaan radiasi dan metode pelaksanaan radiasi dapat diklasifikasikan menjadi 4 tingkatan. Tingkat 0 merupakan radioterapi dasar di mana tidak dilakukan pengaturan berkas sinar untuk membentuk lapangan, sehingga tidak digolongkan sebagai radioterapi konformal. Tingkat 1 mewakili level dasar untuk radioterapi konformal dasar yang dapat dilakukan dengan fasilitas minimal. Ini dapat dilakukan menggunakan foto simulator disertai kontur beberapa irisan CT-Scan. Tingkat 2 merupakan radioterapi konformal 3 dimensi yang sebenarnya, di mana perencanaan radiasi harus menggunakan CT-Scan. Tingkat 3 merupakan radioterapi konformal tingkat lanjut yang mewakili level akurasi tertinggi. Tingkatan ini menggunakan teknologi IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) atau SRS (*Stereotactic Radiosurgery*).¹

Radiasi konformal dapat dianggap sebagai langkah menuju IMRT. IMRT berbeda dengan teknik radioterapi konformal 3-dimensi di mana pada IMRT intensitas berkas sinar yang dihasilkan adalah inhomogen karena intensitas tersebut dimodulasi dengan cara membentuk beberapa segmen dalam setiap berkas sinar, sedangkan radioterapi konformal 3-dimensi mempunyai intensitas berkas sinar yang homogen. IMRT dianggap memerlukan biaya yang lebih besar dibandingkan dengan radiasi konformal dan memerlukan tingkat keahlian yang lebih tinggi. Keuntungan yang diperoleh dari transisi radioterapi konvensional ke radiasi konformal 3-dimensi lebih besar daripada transisi dari radiasi konformal 3-dimensi ke IMRT. Karena hal ini, maka direkomendasikan implementasi radiasi konformal 3-dimensi harus diberikan prioritas dibandingkan dengan IMRT.¹

Perencanaan dan pelaksanaan radiasi 3-dimensi memerlukan rangkaian tahapan prosedur, di mana semua prosedur harus berperan seperti rantai agar pengobatan menjadi aman dan akurat. Karena itu sangat penting semua tahapan telah terlaksana dengan baik sebelum

memulai pengobatan pasien. Rangkaian tahapan ini adalah:¹⁻⁷

- Pengaturan posisi pasien selama proses perencanaan dan terapi radiasi yang diatur senyaman mungkin dan imobilisasi yang dapat membuat posisi pasien diulang setiap hari dengan posisi yang persis sama, biasanya menggunakan alat fiksasi *thermoplast*. Pengaturan posisi dan imobilisasi bertujuan agar terapi radiasi yang diberikan sesuai dengan perencanaan, mengurangi ketidak-akuratan geografis.
- Proses simulasi dengan CT-simulator sehingga diperoleh gambar CT-Scan sehingga diperoleh data pencitraan 3 dimensi. Pada saat CT-simulator, akan ditempel penanda koordinat asal (*origin*) pada tempat yang terfiksir. Sebaiknya CT-Scan yang digunakan dalam perencanaan radiasi menggunakan ketebalan irisan 2-5 mm.
- Penentuan target volume yang terdiri dari *Gross Tumor Volume (GTV)*, *Clinical Target Volume (CTV)*, *Planning Target Volume (PTV)* and *Planning organ at risk Volume (PRV)*.
- Perencanaan radiasi yang dimulai dari penentuan koordinat asal (*origin*), penentuan titik tengah tumor (*isocenter*) sekaligus sebagai titik acuan dosis, penentuan arah berkas sinar, penyesuaian berkas sinar terhadap bentuk target melalui *beam eye view (BEV)* dengan menggunakan blok atau MLC, penambahan alat pengubah profil berkas sinar seperti baji dan bolus, dan peresapan dan perhitungan dosis. Teknik perencanaan yang digunakan adalah harus dengan teknik *Source-Axis Distance (SAD)*
- Evaluasi dari perencanaan dosis dan efek biologi menggunakan histogram dosis-volume (*Dose volume histogram/DVH*) dan persetujuan perencanaan radiasi.
- Pengiriman data perencanaan radiasi ke pesawat radiasi
- Verifikasi dari posisi pasien dengan menggunakan film portal atau menggunakan film portal elektronik (*Electronic portal image devices/EPID*), penentuan arah berkas sinar dan dosimetri in-vivo.
- Proses terapi radiasi.
- *Quality assurance (QA)* untuk memastikan proses perencanaan radiasi sudah benar, pengiriman data yang benar dan memastikan proses tersebut di atas sudah berjalan dengan baik.

Pesawat Cobalt-60

Pada awal dekade 1950-an, pesawat Cobalt-60 (gambar 1) menjadi populer karena pesawat ini dapat memberikan dosis yang cukup besar di bawah permukaan kulit. Dibandingkan dengan pesawat radioterapi generasi sebelumnya seperti pesawat Cesium dan *orthovoltage*, pesawat Cobalt-60 mempunyai laju dosis yang lebih cepat dan biaya perawatan yang lebih rendah.^{8,9}

Pesawat Cobalt-60 merupakan pesawat radioterapi pertama untuk pengobatan yang dapat memberikan dosis yang bermakna di bawah permukaan kulit dan secara bersamaan melindungi kulit dari efek samping dibandingkan pesawat generasi sebelumnya. Hal ini memungkinkan memberikan dosis radiasi yang besar untuk jaringan yang lebih dalam. Ketika persentase dosis yang lebih besar terjadi di bawah permukaan kulit, istilah dosis maksimum digunakan untuk menggambarkan proses tersebut. *D-max* adalah kedalaman maksimum untuk dosis *build-up*, dimana 100% dari dosis terletak. Untuk Cobalt-60, *D-max* terletak 0,5 cm di bawah permukaan kulit. Ini merupakan kelebihan yang nyata dibandingkan dengan peralatan lain yang digunakan untuk pengobatan kanker pada saat itu (pesawat *orthovoltage*).^{8,9}

Sebelum LINAC digunakan dengan luas, pesawat Cobalt-60 digunakan sebagai alat radioterapi untuk semua tipe dari tumor. Karena karakteristik sinarnya yang unik, pesawat Cobalt-60 biasanya digunakan untuk mengobati kanker kepala dan leher, payudara, tulang belakang dan ekstremitas. Area di bawah permukaan kulit (dimana penetrasi yang dalam dari sinar tidak diperlukan) dapat diobati secara efektif dengan Cobalt-60.^{8,9}

Namun kelemahan dari profil berkas sinar pada pesawat Cobalt-60 adalah tepi lapangan yang tidak tajam (penumbra yang lebar). Beberapa penulis telah melaporkan hal ini. Lebar penumbra meningkat oleh diameter sumber (biasanya 1 – 2 cm), jarak dari sumber terhadap kulit dan terhadap kolimator. Selain itu, teleterapi Co-60 hanya memberikan performa yang baik untuk tumor dengan kedalaman <10 cm. Dengan demikian, penggunaan LINAC direkomendasikan untuk tumor yang terletak lebih dalam.^{9,12}

Peluruhan Co-60 dimulai dengan peluruhan dari partikel β^- , dan kemudian diikuti oleh 2 pancaran partikel γ yang

melepaskan energi 1,17321 dan 1,33247 MeV. Karena kedua energi ini hampir sama, sumber Cobalt-60 biasanya dipertimbangkan sebagai sumber sinar γ mono energi dengan energi rata-rata 1,25 MeV.^{9,13}

Waktu paruh ($t_{1/2}$, yakni, waktu yang diperlukan untuk aktivitas sumber menjadi setengahnya) dari Co-60 adalah 5,27 tahun. Untuk tujuan praktis, Co-60 dianggap tidak berbahaya dan tidak aktif setelah mengalami sepuluh kali waktu paruhnya. Dengan demikian, Co-60 harus disimpan dengan aman selama kurang lebih 53 tahun.⁹

Unit teleterapi Co-60 memiliki sumber berbentuk silinder dengan diameter 2 cm. Aktivitas sumber umumnya antara 5.000 sampai 15.000 Ci. Sumber dengan aktivitas kurang dari 3000 Ci harus diganti dengan yang baru. Ini diperlukan setelah penggunaan 5 -7 tahun.^{2,9}



Gambar 1. Pesawat radiasi Cobalt

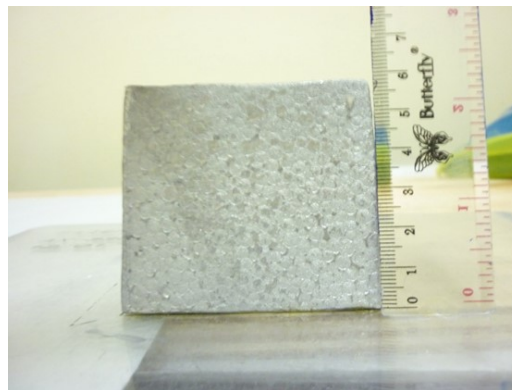
Radioterapi konformal 3-dimensi dengan pesawat Cobalt-60

Pada pelaksanaan radiasi konformal 3-dimensi pada pesawat Cobalt-60 terdapat keterbatasan disebabkan jarak SAD yang hanya 80 cm. Dengan jarak 80 cm, apabila menggunakan blok individual dan baji, peluang untuk tabrakan antara *gantry* dan *couch* tinggi. Tabrakan antara *gantry* dengan *couch* akan terjadi pada sudut 90° dan 270°, oleh sebab itu pergerakan *gantry* diusahakan diantara 90°–270° atau 270°–90° agar dapat mempertahankan pengaturan isosenter tanpa menggeser pasien sebagai syarat teknik SAD. Selain tabrakan antara *gantry* dengan *couch*, terdapat juga keterbatasan ruang untuk menempatkan baji dan blok individual

pada saat bersamaan di kepala *gantry*. Ketebalan blok individual dipengaruhi oleh *half-value layer* (HVL) dari material yang digunakan. HVL merupakan ketebalan dari material yang menurunkan intensitas radiasi menjadi setengah dari intensitas awal. Ketebalan blok yang digunakan dalam radioterapi adalah 4-5 HVL agar sinar dianggap tidak mampu menembus material. Jadi blok dengan ketebalan sebanding dengan 5 HVL akan mentransmisikan 3.125% dari radiasi yang dipancarkan. Material yang sering digunakan untuk blok individual adalah cerrobend.^{9,14}

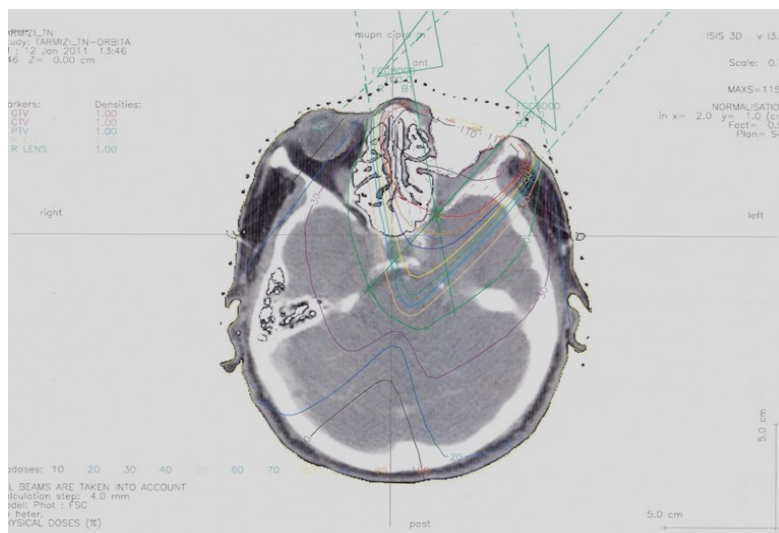
Cerrobend yang dikenal sebagai besi Lipowitz, mempunyai titik lebur 74°C. Cerrobend merupakan gabungan dari berbagai jenis logam yaitu bismuth, plumbum, timah dan cadmium. Cerrobend mempunyai massa jenis 9.4 gr/cm³ yang merupakan 83% dari massa jenis plumbum. Karena itu, blok dengan cerrobend harus mempunyai ketebalan diperkirakan 1.21 kali lebih tebal dibandingkan dengan plumbum untuk memperoleh efek yang sama. Namun ketebalan ini sangat dipengaruhi dari komposisi logam yang membentuk cerrobend. Pada Cobalt-60, apabila menggunakan blok dengan komposisi plumbum harus mempunyai ketebalan 5 cm agar intensitas yang menembus < 3%. Jika menggunakan cerrobend, agar memperoleh kemampuan untuk melemahkan intensitas yang sama membutuhkan ketebalan 7 cm. Namun karena terdapat keterbatasan ruang yang disebutkan di atas, maka ketebalan blok dikurangi menjadi 6 cm dan dianggap sinar tidak mampu untuk menembus material blok dan masih dianggap aman dari sudut pandang proteksi radiasi (gambar 2). Pada radioterapi 3-dimensi dengan menggunakan pesawat Cobalt-60 apabila tidak

menggunakan kompensator baji, maka ketebalan blok individual dengan material cerrobend dapat diberikan dengan ketebalan 7 cm.¹⁴

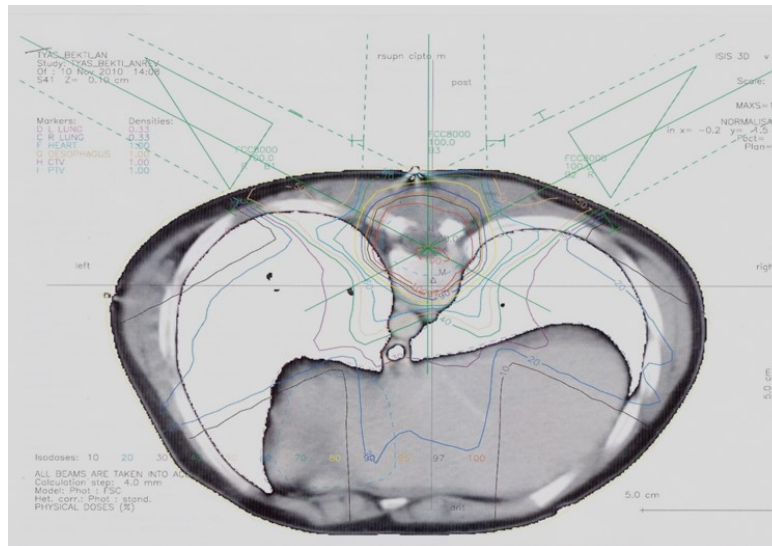


Gambar 2. Ketebalan blok individual adalah 6 cm pada radioterapi konformal 3 dimensi pada pesawat Cobalt-60 jika secara bersamaan juga terpasang kompensator baji pada kepala *gantry*.

Adams dan Warrington (Royal Marsden NHS *Foundation*) melakukan studi yang membandingkan perencanaan radiasi konformal 3-dimensi dengan menggunakan pesawat Cobalt-60 dan LINAC. Dari studi ini diperoleh hasil bahwa perencanaan radiasi konformal 3-dimensi pada kasus meningioma, payudara yang kecil dan parotis untuk pesawat Cobalt-60 sebanding dengan perencanaan radiasi untuk LINAC. Pengobatan radioterapi dengan pesawat Cobalt-60 dengan menggunakan sistem perencanaan radiasi, penggunaan blok dan kompensator dapat menghasilkan perencanaan radiasi dengan kualitas tinggi.¹³ Pada gambar 3 dan 4 dapat dilihat contoh perencanaan radiasi 3-dimensi untuk Cobalt-60.



Gambar 2. Perencanaan radioterapi konformal 3 dimensi dengan menggunakan pesawat Cobalt-60 pada kasus tumor orbita kiri. Sudut penyinaran yang diberikan adalah 40° dan 350°



Gambar 3. Perencanaan radioterapi konformal 3 dimensi dengan menggunakan pesawat Cobalt-60 pada kasus tumor medula spinalis. Sudut penyinaran yang diberikan adalah 0° , 60° dan 300° .

Rangkuman

Radiasi konformal 3-dimensi dapat dilakukan dengan menggunakan pesawat Cobalt-60. Karena keterbatasan pada pesawat Cobalt-60, beberapa penyesuaian perlu dilakukan agar dapat melakukan teknik radiasi konformal 3-dimensi. Penyesuaian yang dapat dilakukan adalah penyudutan berkas sinar dan penyesuaian ketebalan blok individual.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Atomic Energy Association (IAEA). IAEA TECDOC 1588 Transition from 2-D Radiotherapy to 3-D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy. 2008. p.1 – 25.
2. Purdy JA. Three-dimensional conformal radiation therapy: physics, treatment planning, and clinical aspects. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. *Perez and Brady's principles and practice of radiation Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.218-38.
3. Schelegel W. New technologies in 3D conformal radiation therapy: introduction and overview. In: Schelegel W, Bortfeld T, Grosu AL, editors. *New technologies in radiation oncology*. Berlin: Springer Verlag; 2006. p. 1-6.
4. Beyzadeoglu M, Ebruli C, Ozyigit G. Clinical radiation oncology. In: Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C, editors. *Basic radiation oncology*. Berlin: Springer Verlag; 2010. p. 145-73.
5. Prado KL, Strackschall G, Mohan R. Three-dimensional conformal radiation therapy. In: Khan FM, editor. *Treatment planning in radiation oncology*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.117-40.
6. Khan FM. Three-dimensional conformal radiation therapy In: Khan FM, editors. *The physics of radiation therapy*, 4rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 413-29.
7. International Commission on Radiation Unit and Measurement (ICRU). Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU report 62 (supplement to ICRU report 50). Bethesda, MD: ICRU; 1999.
8. Leaver D. Treatment delivery equipment. In: Washington CM, Leaver D, editors. *Principles and practice of radiation therapy*. 3rd ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2010. p.151-56.
9. Beyzadeoglu M, Ebruli C, Ozyigit G. Radiation physics. In: Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C, editors. *Basic radiation oncology*. Berlin: Springer Verlag; 2010. p.1-68.
10. Suntharalingram N. Radiation therapy with cobalt-60 vs. 6 MV photons for palliative care: comparison of beam characteristics. In: *Workshop on palliative radiotherapy for developing countries. Asia-oceania congress of medical physics (AOCMP)*, November 1, 2008. p.43-5.
11. Dyk JV, Battista JJ. Cobalt-60: An old modality, a renewed challenges [Internet]. Ontario: Physics department, london regional cancer center; 1996. Available from: [http:// www.theratronics.ca/press/vandyk.pdf](http://www.theratronics.ca/press/vandyk.pdf)
12. Shandeep KD. Conformal radiation therapy with Cobalt-60 tomotherapy, a thesis. [tesis]. Ontario:

- Queen's University Kingston;2008. p.60-74.
13. Adams EJ, Warrington AP. A comparison between cobalt and linear accelerator-based treatment plans for conformal and intensity-modulated radiotherapy. *Br J Radiol* 2008; 81: 304-10.
 14. Khan FM. Treatment planning III: field shaping, skin dose, and field separation In: Khan FM, editor. *The physics of radiation therapy*, 4rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 242-63.

UCAPAN TERIMAKASIH

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

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

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

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

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

INDEKS PENULIS

A

Annisa Febi Indarti,

Radioter Onkol Indones 2016;7(1):1-9

Arry Setiawan

Radioter Onkol Indones 2016;7(1):10-17

H

Henry Kodrat

Radioter Onkol Indones 2016;7(1):37-42

N

Ngakan Putu Daksa Ganapati

Radioter Onkol Indones 2016;7(1):26-36

S

Sugandi Hartanto

Radioter Onkol Indones 2016;7(1):18-25