

REFERAT HEAD AND NECK

**INTENSITAS RADIOTERAPI PADA
KEGANASAN KEPALA LEHER**

Oleh

Oke Kadarullah



**DEPARTEMEN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA DAN LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
RUMAH SAKIT HASAN SADIKIN
BANDUNG
2012**

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR GAMBAR	iii
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II DASAR RADIOTERAPI.....	3
2.1 Sumber Radiasi Bangkitan ^{1,2}	3
2.2 Metode Pemberian Radiasi di Bidang Klinik ^{1,2,3}	5
2.2.1 Radiasi eksterna (teleterapi)	5
2.2.2 Brakhiterapi	8
2.2.3 Kombinasi Radiasi Eksterna dan Brakhiterapi.....	9
2.3 Radiobiologi Klinis ^{2,3,4}	10
2.3.1 Faktor Fisika	10
2.3.2 Faktor Kimiawi	12
2.3.3 Perubahan Seluler	14
2.3.4 Ketahanan Hidup Sel	16
2.4 Fraksinasi ^{3,4,5}	20
2.4.1 Respon Jaringan serta Organ terhadap Radiasi	20
2.4.2 Peran Fraksinasi.....	23
2.4.3 Metode Fraksinasi	25
2.5 Penetapan Volume Tumor ⁶	28
BAB III INTENSITAS RADIOTERAPI PADA KANKER KEPALA DAN LEHER.....	31
3.1 Kanker Nasofaring.....	32
3.1.1 Radiasi Eksterna	32
3.1.2 Brakhiterapi	35
3.1.3 Kasus Kambuh	36
3.2 Kanker Kavum Nasi dan Sinus Paranasal	37

3.2.1 Lethal Midline Granuloma (LMG)	38
3.3 Kanker Kelenjar Air Liur	39
3.3.1 Kelenjar Parotis	39
3.4 Kanker Orofaring	40
3.4.1 Palatum Mole	40
3.4.2 Tonsil	41
3.4.3 Lidah Posterior (Basis Lidah)	41
3.5 Kanker Bibir dan Rongga Mulut	42
3.5.1 Bibir	42
3.5.2 Rongga Mulut	43
3.5.3 Dasar Mulut	43
3.5.4 Lidah 2/3 Anterior	44
3.5.5 Gingiva dan Palatum Durum	45
3.6 Kanker Laring	45
3.6.1 Laring Supraglotis	45
3.6.2 Laring Glotis	46
3.6.3 Laring Subglotis	46
3.7 Kanker Kelenjar Tiroid	47
3.8 Keganasan Lain	47
3.9 Keganasan Kepala Leher Unknown Primary	48
BAB IV KESIMPULAN	49
DAFTAR PUSTAKA	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 Tokoh Radio-fisika (dari kiri ke kanan): Wilhelm Conrad, Roentgen Marie dan Henri Becquerel.....	1
Gambar 2. 1 Spektrum elektromagnetik	4
Gambar 2. 2 Pesawat Cobalt-60.....	6
Gambar 2. 3 Pesawat Linac.....	7
Gambar 2. 4 Cedera akibat radiasi	13
Gambar 2. 5 Siklus sel	20
Gambar 2. 6 Oksigenasi dan efek radioterapi	24
Gambar 2. 7 Skema metode fraksinasi.....	28
Gambar 2. 8 Skema volume area radiasi.....	29

BAB I

PENDAHULUAN

Sejak ditemukannya sinar X lebih dari seratus tahun lalu (1895) oleh Wilhelm Conrad Roentgen dan dikenalnya sifat radio aktivitas oleh Marie Curie dan Henri Becquerel, penggunaan radiasi sebagai salah satu modalitas pengobatan penyakit kanker telah berkembang dengan pesatnya. perkembangan ini ditopang oleh majunya teknologi dewasa ini dan makin berkembangnya ilmu dasar terutama di bidang biologi molekuler. Aplikasi radiasi pada pengobatan penyakit kanker yang berlandaskan pada aspek aspek onkologi saat ini lebih diterima dengan terminologi Radiasi Onkologi (*Radiation Oncology*). Bersama-sama dengan Bedah Onkologi (termasuk THT-KL) dan pengobatan dengan kemoterapi, radioterapi telah berhasil meningkatkan angka kesembuhan penyakit kanker.¹



Gambar 1. 1 Tokoh Radio-fisika (dari kiri ke kanan): Wilhelm Conrad, Roentgen Marie dan Henri Becquerel

Radioterapi adalah tindakan medis menggunakan radiasi pengion untuk mematikan sel kanker sebanyak mungkin, dengan kerusakan pada sel normal sekecil mungkin. Sinar pengion adalah gelombang elektromagnetik atau partikel berenergi yang menimbulkan ionisasi bila melewati berbagai materi termasuk materi biologi. Dosis radioterapi merupakan dosis yang diabsorpsi, jumlah radiasi ion yang diserap oleh per unit jaringan massa. Oleh karena itu diukur efek radiasinya bukan jumlah energi yang diberikan. Standar internasional untuk dosis yang diserap adalah gray (Gy), didefinisikan sebagai energi yang diserap 1 joule/kg, dahulu dinyatakan dalam rads ($100\text{rads}=1\text{Gy}$).²

Aplikasi radiasi onkologi pada pengobatan kanker memerlukan pengetahuan mengenai biologi yang mempelajari interaksi antara sinar yang diberikan dengan jaringan tumor maupun jaringan sehat, histopatologi, onkologi itu sendiri dan juga memerlukan pengetahuan fisika, yang terutama mempelajari sifat berbagai sumber radiasi medik. Salah satu laporan menarik perhatian para ahli dan kemudian merupakan cikal bakal dimulainya pengobatan dengan sinar X dengan cara yang benar. penelitian ini melaporkan efek radiasi terhadap sistem spermatogenesis yang dilakukan dengan memberi dosis tunggal sinar X pada testis kambing. Radiasi ini telah menurunkan tingkat pembentukan sperma secara drastis namun berlangsung hanya untuk suatu periode tertentu, di lain pihak terjadi kerusakan hebat pada skrotum kambing tersebut. ternyata hal ini tidak terjadi apabila radiasi diberikan bukan dalam dosis tunggal melainkan dalam bentuk fraksi-fraksi kecil. Dengan cara tersebut terjadi kegagalan spermatogenesis yang permanen namun tidak terjadi kerusakan yang bermakna pada skrotum.^{1,2}

BAB II

DASAR RADIOTERAPI

Seperti disebutkan pada bab sebelumnya bahwa aplikasi radiasi onkologi pada pengobatan kanker memerlukan pengetahuan dasar radioterapi, radiofisika serta radiobiologi sebagai dasar pemahaman tindakan radioterapi.

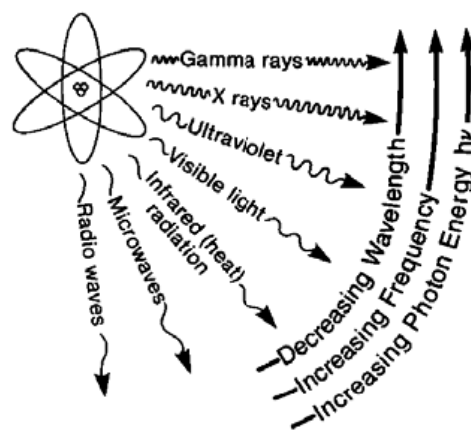
2.1 Sumber Radiasi Bangkitan^{1,2}

Pada pengobatan penyakit kanker dengan sinar, digunakan sinar-sinar yang dapat menimbulkan ionisasi dalam jaringan. Sinar radiasi pengion tersebut dibagi atas gelombang elektromagnetik\ foton (sinar X dan sinar γ) dan radiasi partikel (elektron, proton, neutron, alfa dan beta). Jenis sinar yang sering digunakan di bidang medis adalah sinar X dan sinar γ (gamma), serta elektron. Sedangkan penggunaan partikel berat (*heavy ions*), saat ini belum dapat dipergunakan sebagai pengobatan rutin karena reaktor pembangkitnya sangat mahal.

Sinar X, merupakan sinar yang dibangkitkan, dihasilkan oleh generator, yakni dengan mengubah listrik tegangan biasa (220 volt) menjadi tegangan 10-125 kilovolt (kV), bila digunakan untuk kelainan yang superfisial, 125-400 kV atau ortovolt, untuk kelainan yang sedikit lebih dalam dan super atau megavolt (mV diatas 400 kV hingga bilangan ribuan bahkan jutaan volt), namun yang biasa dipakai dalam pengobatan berkisar antara 4 hingga 10 mV untuk kelainan yang dalam letaknya. Diperlukan perangkat yang disebut akselerator linier guna memperoleh sinar X bertegangan sangat tinggi ini. Makin tinggi tegangan suatu

sinar maka makin dalam pula daya penetrasinya. Dengan demikian sinar-sinar dengan daya penetrasi yang tinggi akan meninggalkan jejas yang minimal pada kulit dan sebaliknya, efek samping pada permukaan kulit akan menjadi lebih jelas pada sinar-sinar dengan daya penetrasi kurang tinggi. Pengetahuan ini digunakan dalam klinis untuk menentukan jenis sinar yang mana yang harus dipilih sehingga akan diperoleh tingkat kematian pada jaringan tumor sebanyak mungkin dan pada jaringan sehat seminimal mungkin.

Sinar gamma dipancarkan oleh sumber radiasi alam dan merupakan hasil peluruhan inti atom dari unsur-unsur yang tidak stabil. Berbagai sumber radioisotop yang menghasilkan sinar gamma ini antara lain ^{60}Co (kobalt), ^{137}Cs (sesium), ^{226}Ra (radium), ^{192}Ir (iridium). Karena sumber radioaktif alam ini mengalami proses peluruhan, maka pada suatu saat akan terjadi penurunan energi pada sumber tersebut. Sumber radiasi yang saat ini diakui memiliki sifat paling ideal adalah iridium, di samping memiliki rentang laju dosis dari rendah sampai tinggi per satuan waktu juga merupakan satu-satunya sumber radiasi yang secara fisik dapat dibuat lentur sehingga dapat mengikuti kontur volume jaringan kanker.



Gambar 2. 1 Spektrum elektromagnetik

2.2 Metode Pemberian Radiasi di Bidang Klinik^{1,2,3}

Pada prinsipnya metode pengobatan dengan sinar pengion ini adalah dengan memaparkan sinar radioaktif ini pada jaringan kanker. Caranya dapat berupa radiasi eksterna (teleterapi), brakhiterapi atau kombinasi keduanya.

2.2.1 Radiasi eksterna (teleterapi)

Radiasi eksterna merupakan metode pemberian radiasi dengan sumber radiasi terletak pada suatu jarak tertentu dari tubuh pasien. Dengan cara ini maka radiasi mempunyai jangkauan yang luas, sehingga bukan hanya tumor primer yang memperoleh radiasi tetapi juga kelenjar getah bening disekitarnya yang mempunyai potensi dikenai anak sebar tumor. Namun pemberian lapangan radiasi yang luas mempunyai risiko terlalu banyak jaringan sehat yang terikutserta dalam radiasi, hingga pada gilirannya akan mengakibatkan tingginya efek samping, baik akut maupun lanjut. Karena itu terdapat suatu limitasi pemberian dosis radiasi eksterna ini. Berbagai faktor berperan dalam pembatasan pemberian dosis ini, antara lain luasnya lapangan radiasi, makin luas tentunya makin rendah dosis yang dapat diberikan. Adanya organ vital yang terikutserta dalam radiasi ini akan sangat membatasi dosis maksimal yang dapat diberikan, terlebih apabila organ vital ini mempunyai kepekaan yang tinggi terhadap radiasi.

Pada umumnya radiasi eksterna dilakukan dengan pesawat akselerator linier, tetapi saat ini di beberapa senter radioterapi (terutama di negara berkembang) masih digunakan pesawat ^{60}Co atau ^{137}Cs yang menghasilkan sinar γ . Karena sumber radioaktif alami ini mempunyai waktu paruh, maka aktivitasnya makin lama makin

berkurang sehingga pada suatu saat sumber ini dinilai tidak efektif lagi untuk menimbulkan efek radiobiologik pada jaringan sehat maupun tumor. Sebagai catatan ^{60}Co ini mempunyai waktu paruh kurang lebih 5 tahun. Sedangkan pesawat sumber ^{137}Cs saat ini tidak digunakan lagi mengingat berbagai kelemahannya. Kelebihan pesawat ^{60}Co diantaranya praktis, tidak memerlukan energi listrik yang terlalu tinggi, dan memiliki aktivitas spesifik tinggi maka dengan garis tengah 1,5 – 2 cm sebuah sumber ^{60}Co dapat memiliki aktivitas sebesar 6000-10.000 Curie (Ci). Pada awalnya mempunyai laju dosis 150-200 cGy/menit pada jarak 80-100 cm. Dari segi klinis maka sumber radioaktif ini disetarakan dengan 1,2 MV. Nilai $d_{1/2}$ dalam jaringan (kedalaman di mana dosis menurun sebesar 50% dari d_{maks}) adalah 10 cm. Alat ini memiliki *source head* (penyimpan sumber radioaktif) yang kedap radiasi. Dengan tenaga elektromagnetik sumber tersebut dapat bergerak ke posisi 'on' (bagian dari head yang berhubungan dengan dunia luar). Saat itu sinar γ terpancar dan mengenai tubuh pasien. Luas daerah yang memperoleh radiasi diatur dengan bukaan diafragma (*multileaf collimator*).



Gambar 2. 2 Pesawat Cobalt-60

Kelompok lain yang menggunakan generator listrik yang menghasilkan sinar-X, foton atau elektron. Pesawat ini dapat membangkitkan tegangan sampai 40 – 50 kV (terapi kontak), > 50 kV – 150 kV (terapi superfisial) dan hingga 500 kV (*deep therapy/ortovoltage*). Sistem Linac sendiri dapat menghasilkan lebih dari 4 mega volt (MV) dengan laju dosis mencapai 250 cGy/menit. Tegangan ini selanjutnya disebut energi dan energi yang banyak digunakan dalam klinik berkisar 4-18 MV. Secara garis besar prinsip linac adalah berdasarkan proses percepatan elektron menggunakan gelombang elektromagnetik berfrekuensi tinggi melalui struktur akselerator gelombang mikro. Berkas elektron itu digunakan untuk pengobatan superfisial atau memproduksi sinar-X untuk kelainan jauh di bawah kulit.



Gambar 2. 3 Pesawat Linac

2.2.2 Brakhiterapi

Brakhiterapi merupakan komplemen metode teleterapi dengan cara memasang sumber radiasi ke dalam tumor. Pemasangan sumber ini (secara umum disebut aplikasi) dapat berupa penanaman sumber (implantasi) seperti pada kanker lidah, pemasangan di sekitar organ yang mengandung tumor (plesioterapi) yakni intrakaviter seperti pada kanker nasofaring, atau intraluminal pada kanker esofagus. Teknik implantasi pada umumnya tidak bersifat permanen menggunakan sumber radiasi tertutup, pada suatu saat setelah dosis radiasi yang direncanakan telah tercapai maka sumber radiasi ini akan diangkat kembali. Implantasi permanen pada umumnya dilakukan dengan sumber radioaktif ^{125}I .

Perbedaan dengan radiasi eksternal, di sini cakupan daerah radiasi jauh lebih sempit, dengan demikian hanya sedikit jaringan yang akan memperoleh radiasi. Sehingga pemberian dosis tinggi sekali dimungkinkan tanpa menimbulkan kerusakan yang berarti pada jaringan sehat disekitarnya. Pemasangan sumber radioaktif ini pada umumnya memerlukan tindakan khusus yang seringkali dengan bantuan anastesi. Dahulu pemasangan dilakukan manual, sehingga operator beserta asisten akan terpapar radiasi. Kini dikembangkan metode proteksi lempeng timah atau beton, atau bekerja secepat mungkin yang mengurangi ketelitian pekerjaan. Kini dipecahkan masalah tersebut dengan metode *afterloading* (sistem pascamuat), dimana operator dapat bekerja secara aman tanpa terburu-buru dan teliti. Sistem ini memanfaatkan 'wadah' aplikator yang terbuat dari materi yang tidak mempengaruhi laju dosis, seperti plastik, silikon atau aluminium tipis. Untuk sumber radioaktif dengan laju dosis tinggi (*High Dose Rate = HDR*) $> 12 \text{ Gy/jam}$

(misal ^{60}Co & ^{192}Ir) dan laju dosis menengah (*Medium Dose Rate = MDR*) antara 2-12 Gy/jam (misal ^{137}Cs) diperlukan alat kendali jarak jauh. Sedangkan pada sumber radiasi laju dosis rendah (*Low Dose Rate = LDR*) < 2 Gy/jam (misal ^{137}Cs & ^{226}Ra) dapat dilakukan manual tanpa alat kendali jarak jauh.

2.2.3 Kombinasi Radiasi Eksterna dan Brakhiterapi

Kombinasi kedua metode ini dilakukan guna memperoleh hasil yang optimal. Radiasi eksternal bertujuan mematikan tumor primer serta metastasis perkontinuitatum atau limfogen ke kelenjar getah bening disekitarnya, selanjutnya pemberian brakhiterapi untuk mematikan tumor primer dengan dosis tinggi tanpa merusak jaringan sekitarnya.

Pengobatan kombinasi radiasi eksternal dan brakhiterapi pertama kali dilakukan pada pengobatan kanker leher rahim, namun belakangan ini banyak sekali kanker solid yang memperoleh metode kombinasi ini.

Pada masa lalu, pemasangan sumber radioaktif pada tindakan brakhiterapi dilakukan secara manual, sehingga operator akan terpapar sinar radioaktif. Berbagai metode telah dilakukan untuk mengatasi hal ini. Dengan berpegang pada hukum kuadrat terbalik, yakin makin jauh suatu titik dari sumber radiasi, dosis yang diterima akan menurun secara drastis, diharapkan operator bekerja sejauh mungkin dari sumber radiasi. Demikian pula dosis yang diterima operator akan semakin rendah apabila makin cepat ia bekerja. Metode lain untuk mengurangi paparan radiasi adalah dengan memperhatikan sistem proteksi yang baik, bisa berupa

lempeng timah hitam yang tebal ataupun beton pembatas setinggi pinggang, yang ditempatkan antara sumber radiasi dan operator.

2.3 Radiobiologi Klinis^{2,3,4}

2.3.1 Faktor Fisika

Faktor fisika terdiri atas interaksi antara partikel bermuatan dengan atom-atom yang menyusun jaringan. Interaksi ini terjadi terutama dengan elektron pada kulit terluar atom mengakibatkan terlontarnya elektron tersebut dari atom. Keadaan ini dikenal sebagai proses ionisasi. Akan terjadi kenaikan sisa elektron yang ada ke tingkatan energi yang lebih tinggi (eksitasi) dalam atom atau molekul. Dalam lingkup biologik, terpajannya jaringan tumor maupun jaringan normal pada sinar pengion akan mengawali reaksi kimiawi dan berakhir dengan terjadinya cedera jaringan yang pada gilirannya akan memperlihatkan efek klinis.

Pemberian dosis 1 Gy akan mengakibatkan ionisasi sebanyak 10^5 setiap $10 \mu\text{m}$ dalam sel. Berbagai informasi mengenai mekanisme kematian sebagian sel atau lolosnya sebagian sel yang lain dari radiasi selama ini diperoleh dari sel klonogen dan kurva ketahanan hidup setelah pemberian radiasi. Bahkan aspek lain yang dapat diperoleh dari sini adalah terjadinya proses karsinogenesis akibat radiasi.

Radiasi pengion, baik partikel maupun gelombang elektromagnet, yang berinteraksi dengan jaringan hidup akan mendeposit seluruh energinya ke seluruh bagian sel tanpa kecuali. Setiap gram jaringan akan menyerap sedikit sekali energi total yang diberikan. Sebagai contoh, dosis sebesar 4 Gy akan mengalami penyerapan energi sebanyak 10^{-3} kalori untuk setiap gram jaringannya dan hanya 1

dari 50 juta molekul yang terionisasi. Sebagian besar ionisasi terjadi sepanjang lintasan elektron berkecepatan tinggi dan untuk mendeskripsi densitas pelepasan energi akibat ionisasi tersebut digunakan parameter LET (*linear energy transfer*). Ini menggambarkan jumlah energi yang dipindahkan ke dalam jaringan untuk setiap unit panjang lintasannya, dijabarkan sebagai kV/ μ m. Ini adalah parameter fisika yang secara umum digunakan untuk menilai efektivitas biologik berbagai macam radiasi. Namun secara klinis LET ini tidak mempunyai arti penting karena tidak banyak memberikan pengaruh dengan jenis radiasi yang kerap dipakai dalam pengobatan. Dikenal sinar-sinar dengan LET tinggi seperti partikel berat (contoh Carbon) atau neutron yang menghasilkan cedera yang lebih untuk setiap Gy nya ketimbang foton atau sinar X.

Dikenal istilah lain untuk menggambarkan tingkat efektivitas berbagai jenis sinar dengan melihat respon biologik yang terjadi, yakni RBE (*relative biologic effectiveness*). RBE ini akan meningkat searah dengan kenaikan LET. Sebagai gambaran sinar berenergi megavolt mempunyai RBE lebih rendah 10-20% ketimbang sinar X 250 kVp, sedangkan neutron dan partikel memiliki baik LET maupun RBE yang tinggi. Ion proton dan helium menghasilkan sinar-sinar yang mempunyai jangkauan sangat terbatas karena sebagian besar energinya akan terkumpul pada ujung lintasannya. Inilah yang disebut sebagai *Bragg peak*. Dalam daerah ini partikel-partikel tersebut mempunyai LET yang sangat tinggi. Dikenal partikel lain yang mempunyai RBE tinggi karena LET yang tinggi yakni pi-mesons dan partikel berat seperti karbon (C) dan neon (Ne). Secara klinis hal ini menguntungkan karena daya bunuh terhadap sel tumor yang tinggi, namun karena

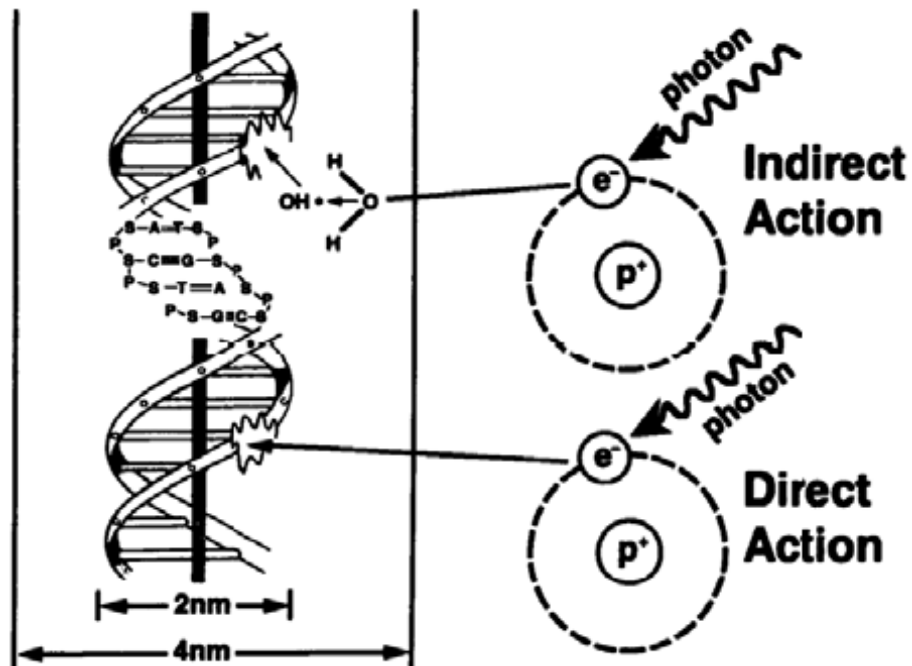
biaya produksi yang teramat mahal baru beberapa institut saja yang menggunakannya.

2.3.2 Faktor Kimiawi

Cedera akibat radiasi pada sel dapat mengakibatkan perubahan penting pada sifat biologik sebuah sel. DNA yang merupakan salah satu faktor penting dalam kehidupan makhluk hidup tampaknya merupakan salah satu molekul target. Radiasi dapat mengakibatkan kerusakan pada molekul target ini dengan cara langsung maupun tidak langsung.

Kerusakan yang terjadi dari cara langsung adalah akibat lintasan sinar pada DNA atau akibat transfer energi ke molekul target.

Air membangun sebagian besar sel sehingga merupakan mediator utama untuk terjadinya efek kerusakan tidak langsung. Akibat terpajannya molekul air dengan sinar pengion terjadilah pembentukan radikal bebas yang sangat reaktif dan segera mengalami difusi ke dalam molekul target. Efek tidak langsung ini merupakan penyebab yang lebih menonjol terjadinya ionisasi DNA daripada efek langsung.



Gambar 2. 4 Cedera akibat radiasi

Perubahan kimiawi akibat ionisasi ini dapat menimbulkan manifestasi pada molekul target berupa hilangnya salah satu basa, terputusnya ikatan hidrogen di antara kedua pita DNA, terjadinya dimerisasi serta terpelintirnya DNA. Perubahan struktur kimiawi ini dapat menghasilkan perubahan struktur molekul yang diikuti dengan perubahan fungsi.

Kelainan kromosom seringkali dijumpai setelah pemberian radiasi dan diperkirakan merupakan faktor utama kematian sel. Kelainan tersebut selalu mengikuti terputusnya kromosom oleh radiasidan terbentuknya bentuk tidak normal dan terbentuknya upaya penyambungan kembali. Kelainan semacam ini baru timbul apabila terjadi dua peristiwa yang berbeda. Pada saat berlangsung proses mitosis DNA yang menjadi cacat tadi akan segera mengalami kematian. Dosis tunggal

sebanyak 2 Gy tidak akan mengakibatkan kerusakan karena adanya kapasitas sel untuk memperbaiki lesi.

Cedera pada molekul yang terjadi dipengaruhi berbagai faktor, antara lain temperatur, keasaman, konsentrasi oksigen, kadar thiol dalam jaringan dan konsentrasi molekul target. Oksigen merupakan salah satu faktor yang telah dikenal lama sebagai salah satu faktor penentu kerusakan ini (Bergonie). Jumlah oksigen ini berkaitan dengan radikal bebas (R^+). Thiol intraseluler seperti glutation dengan kemampuannya mengurangi jumlah radikal bebas yang terbentuk akan menghindarkan kerusakan yang berlebih pada molekul. Mekanisme inilah yang telah membuat thiol dicobakan sebagai substansi radioprotektif. Dalil yang mengatakan bahwa pada keadaan hipoksia jaringan akan memperlihatkan tingkat kepekaan yang rendah. Angiogenesis merupakan suatu mekanisme jaringan tumor dalam keadaan hipoksik untuk membangun pembuluh darah baru guna memenuhi kadar oksigen yang rendah. Adaptasi seluler pada keadaan hipoksik merupakan keadaan yang kompleks. Metabolisme anaerobik dan pembentukan pembuluh darah baru diatur oleh gen tertentu yang terkait dengan faktor transkripsi HIF-1 α . Telah diketahui bahwa adanya ekspresi HIF-1 α yang mencolok berkaitan dengan respons radiasi yang buruk pada kanker kepala-leher.

2.3.3 Perubahan Seluler

Kerusakan molekul akibat radiasi yang akan diikuti oleh aberasi kromosom serta kematian sel, pada umumnya dapat ditanggulangi oleh sel dengan melakukan

reparasi pada kerusakan tadi. Namun pada beberapa keadaan proses reparasi ini tidak berlangsung secara lengkap atau reparasi yang terjadi tidak sempurna.

Secara histopatologik, sel yang telah mengalami radiasi akan membengkak dan bervakuol disertai kehilangan kapasitas pewarnaan, tampak piknosis inti dan kariolisis. Pada gilirannya sel yang mengalami cedera ini akan mengalami proses degeneratif dan fagositosis. Dampak klinis terpenting akibat efek seluler ini adalah hilangnya fungsi sel dan hilangnya kapasitas reproduktif.

Fungsi seluler ini tidak akan menghilang pada pemberian dosis rendah, tidak akan terjadi perubahan lintasan biokimiawi di dalam sel, sedangkan pemberian dosis tinggi akan mengakibatkan hilangnya kontrol atas pertumbuhan sel spesifik serta fungsi pemeliharaan bahkan dapat terjadi morbiditas yang tampak secara klinis. Hilangnya fungsi seluler yang patut memperoleh bahasana adalah mutagenesis dan karsinogenesis akibat radiasi dan kematian sel interfase.

Efek radiasi terhadap struktur DNA dapat mengakibatkan dan meningkatkan mutasi genetik. Dosis sebanyak 1 Gy diperkirakan dapat meningkatkan terjadinya mutasi spontan sebanyak dua kali. Akibat lain adalah terjadinya transformasi morfologi serta sifat pertumbuhan yang dapat menjadi bersifat neoplastik. *Transformation assays* merupakan salah satu metode pengkajian adanya abnormalitas yang mengarah ke neoplasma. Transformasi sel secara in vitro dengan radiasi akan meningkat dengan cepat dengan bertambahnya dosis hingga mencapai taraf pendataran (plateu) pada dosis sekitar 1 Gy. Karena matinya sel akibat radiasi tidak bergantung pada transformasi sel, jumlah sel yang mengalami transformasi setiap sel awal yang berisiko akan mencapai puncaknya pada dosis rendah.

Kaitannya dengan klinis adalah bahwa karsinogenesis karena radiasi juga mencapai puncaknya pada dosis 1 sampai 3 Gy, untuk kemudian mengalami penurunan pada dosis tinggi.

Sejauh ini belum diketahui dengan pasti mekanisme karsinogenesis, namun telah diketahui dua tahapan yaitu inisiasi dan promosi. Onkogen merupakan gen yang apabila berekspresi akan menghasilkan transformasi sel normal ke ganas yang dapat teraktivasi oleh radiasi. Contohnya translokasi kromosom yang diinduksi radiasi dapat terjadi pergerakan onkogen dari lokasi yang bersifat dorman ke lokasi yang berdekatan dengan gen yang teraktivasi.

Terdapat korelasi antara kejadian kanker dan usia. Usia dekade keempat dan enam merupakan puncak terjadinya penyakit kanker. Knudson mengambil model retinoblastoma, memperlihatkan bahwa mutasi yang terjadi pada sel-sel muda saja yang mengarah ke terjadinya proses keganasan dan peristiwa ini tergantung pada kinetika pertumbuhan (*growth kinetics*) daripada frekuensi mutasi. Terjadinya penyakit kanker pada usia tua ternyata berbanding langsung dengan jumlah sel-sel muda yang terakumulasi.

2.3.4 Ketahanan Hidup Sel

Sebagai akibat radiasi, terjadi berbagai peristiwa dalam sel maupun jaringan. Secara klinis yang diharapkan tentunya kematian jaringan kanker sebanyak mungkin tetapi jumlah sel normal yang hidup sebanyak mungkin. Berbagai faktor seluler penting yang mempengaruhi daya tahan sel akan diuraikan berikut ini.

Mekanisme kematian sel oleh radiasi. Berbeda halnya dengan sinar-X yang dihasilkan oleh peralatan diagnostik yang berkisar antara 50 sampai 120 kilovolt maka pada peralatan radioterapi akan dihasilkan tenaga sinar-X sebanyak 250 kVolt sampai 10 megavolt atau lebih. Energi sinar X yang dihasilkan oleh peralatan diagnostik apabila berinteraksi dengan jaringan, melalui efek fotoelektrik akan mampu membedakan komposisi tubuh seperti tulang, cairan atau jaringan lunak. Sedangkan sinar X berenergi megavolt, melalui efek Compton, tidak akan membedakan komponen jaringan melainkan akan tersebar secara homogen di antara jaringan yang berbeda. Efek Compton ini tidak dipengaruhi oleh nomor atom jaringan yang dilaluinya. Efek pada DNA setelah terjadi lintasan sinar pengion ini dapat langsung berupa kerusakan pada pita DNA baik tunggal atau ganda. Efek kerusakan ini disebut sebagai efek langsung dan terjadi lebih jarang daripada efek tidak langsung akibat terjadinya perubahan pada molekul air di sekitar DNA. Molekul air yang berinteraksi dengan radiasi pengion akan menghasilkan radikal bebas yang sangat reaktif yang mampu menimbulkan perubahan kimiawi. Setelah terjadi kerusakan pita tunggal DNA, proses enzimatik segera bekerja dengan menggunakan pita DNA yang intak sebagai templet untuk mengadakan reparasi. Bila pada saat kerusakan pita terdapat sejumlah molekul oksigen di sekitarnya, akan terjadi reaksi antara oksigen ini dengan molekul yang mengalami cedera dan mengakibatkan cedera menjadi permanen. Proses ini disebut sebagai efek oksigen atau fiksasi oleh oksigen. Karena itulah maka untuk memperoleh hasil pengobatan radiasi yang optimal diperlukan adanya oksigen dalam jaringan. Pada radiasi dengan menggunakan neutron atau partikel alfa maka

kerusakan yang terjadi sebagian besar akibat efek langsung terhadap DNA. Kerusakan di sini tidak dipengaruhi oleh perubahan kimiawi termasuk molekul oksigen. Karena itu neutron dan partikel berat lainnya tidak dipengaruhi oleh tekanan oksigen di dalam jaringan.

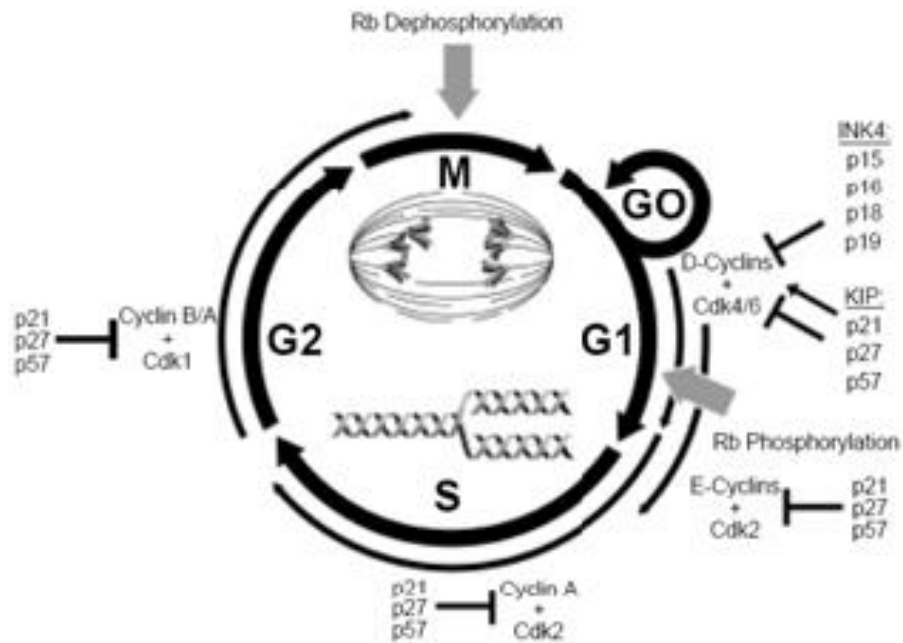
Berikut ini adalah faktor-faktor yang berkaitan dengan ketahanan hidup sel:

- Radiosensitivitas inheren. Berbagai sel tumor memperlihatkan kepekaan yang berbeda terhadap radiasi sekalipun jumlah target radiasi pada DNA sama banyaknya. Telah terbukti bahwa ekspresi onkogen dan modulasinya berperan penting terhadap sifat inherensi ini. Sekalipun kaitan antara produk gen dan kepekaan ini belum diketahui pasti, namun para ahli meramalkan bahwa penelitian mendatang akan membuktikan bahwa hal ini merupakan faktor penting dalam hal cedera akibat radiasi.
- Proses reparasi seluler. Cedera yang masih dapat diperbaiki oleh sel dalam keadaan normal disebut sebagai cedera subletal. Cedera ini merupakan keadaan di mana sel menjadi lebih sensitif oleh radiasi diikuti dengan radiasi berikutnya dalam suatu kurun waktu tertentu diberikan kepada sel dan sel tidak memiliki waktu cukup untuk melakukan perbaikan, kerusakan yang ditimbulkan oleh radiasi kedua ini akan mengakibatkan kematian. Adanya perbedaan kecepatan kemampuan untuk memperbaiki antara jaringan normal dan jaringan tumor, dapat dimanfaatkan untuk perencanaan skema fraksinasi yang lebih efektif.
- Proses reparasi cedera yang potensial letal akibat radiasi. Sel yang berproliferasi cepat, apabila memperoleh cedera yang letal sifatnya, akan mengalami perbaikan yang suboptimal atau kondisi pertumbuhan yang terganggu. Cedera demikian

dikenal dengan cedera yang potensial dapat mengakibatkan letal (*potentially lethal damage* = PLD). Secara klinis perbaikan cedera demikian terutama penting bagi jaringan sehat.

- Daur sel. Telah diketahui bahwa respons sel terhadap radiasi sangat dipengaruhi oleh posisi sel dalam proses daurnya. Pada fase mitosis (M) sel akan sangat responsif terhadap radiasi, sebaliknya menjadi tidak sensitif pada saat berlangsung sintesis asam nukleat (S). Rasio tingkat kepekaan pada kedua fase yang berbeda ini diperkirakan 2,5 atau lebih. Tentu saja redistribusi sel-sel ini ke fase yang sensitif akan meningkatkan kemampuan sinar untuk mematikan lebih banyak sel tumor.
- Status proliferasi. Sel cenderung menjadi lebih radiosensitif pada saat mengalami proliferasi aktif dan pada status tidak berdiferensiasi (*undifferentiated*). Radiosensitivitas sel ini lebih dipengaruhi oleh keadaan proliferasi sel ketimbang fase sel dalam daurnya. Keadaan ini mungkin disebabkan oleh PLD. Sel yang berproliferasi cepat, sekalipun sensitif, mungkin saja tidak memberikan hasil pengobatan yang baik pada program radiasi konvensional yakni fraksi tunggal per hari dan 5 hari dalam seminggu, oleh karena repopulasi yang terjadi dapat mengatasi jumlah kematian sel, T_{pot} atau waktu yang potensial untuk pembelahan sel kanker seringkali digunakan sebagai indikator prognostik. Tumor-tumor dengan T_{pot} pendek, misalnya < 4 hari akan memberikan hasil pengobatan yang kurang baik terhadap terapi konvensional daripada tumor dengan T_{pot} panjang. Pada saat ini dapat dibedakan antara sel-sel yang berproliferasi atau tidak berproliferasi dengan metode sitometri alir

(*flow cytometry*), atau dengan antigen seluler seperti PCNA (*proliferating cellular nuclear antigen*).



Gambar 2. 5 Siklus sel

2.4 Fraksinasi^{3,4,5}

2.4.1 Respon Jaringan serta Organ terhadap Radiasi

Respon jaringan terhadap radiasi dibagi menjadi reaksi akut yang terjadi sesaat setelah radiasi (ditandai dengan dilatasi vaskuler, edema setempat dan reaksi inflamasi) dan reaksi lambat yang terjadi beberapa bulan setelah radiasi berakhir (ditandai dengan penyempitan bahkan oklusi vaskuler kecil disertai fibrosis dan seringkali pengurangan jumlah sel parenkim).

Dari model matematika yang digunakan untuk meneliti perbedaan sel respon akut dan lambat dapat dibuat formulasi kuadrat linier (*linier quartic model =LQ*). Diketahui bahwa sel respon akut mempunyai rasio α/β yang besar, yakni

sekitar 10 Gy sedangkan untuk respon lambat rasio tersebut adalah 2-3 Gy. Dengan demikian dapat diketahui efek biologik akibat radiasi dengan fraksinasi serta dosis per kali yang berbeda dengan menggunakan formula:

$$\text{BED} = nd [1 + d/(\alpha/\beta)]$$

di mana BED (*biological effective dose; response dose; extrapolated tolerance dose*), n = jumlah fraksi; d = dosis per fraksi; rasio α/β (disingkat r) dapat diketahui dari tabel dan berbeda untuk berbagai jaringan.

BED ini berkaitan dengan dosis isoeфек maksimum apabila diberikan secara terus menerus dengan laju dosis yang rendah pada suatu dosis per fraksi d. Pengertian kurva isoeфек adalah garis yang menghubungkan setiap titik dengan efek yang sama pada berbagai dosis yang berbeda.

Sebagai contoh praktis adalah bagaimana mengubah metode radiasi konvensional pada kasus kanker nasofaring, yakni 70 Gy dalam 7 minggu dengan dosis per fraksi 2 Gy yang diberikan 5 fraksi per minggu menjadi metode fraksi ganda yakni 2 fraksi per hari yang diberikan 5 kali per minggu. Dari tabel diketahui bahwa rasio α/β (r) untuk efek akut dan tumor adalah 10 Gy, sedangkan efek lambat 3 Gy. Harus dipegang prinsip bahwa dosis yang akan digunakan cukup efektif mematikan tumor, tetapi tidak menimbulkan efek lambat yang berarti. Dengan menggunakan formula BED diatas dapat diketahui isoeфек untuk efek lambat metode konvensional: $35 \times 2 (1 + 2/3)$ sama dengan 117 Gy. Untuk memperoleh efek lambat yang sama dengan cara dengan cara fraksinasi ganda, kemudian dicari dosis per fraksi. $117 = 70 \times d (1 + d/3)$ akan diperoleh dosis perfraksi 1,20 Gy. Untuk mengetahui apakah dosis tersebut cukup efektif untuk

mematikan tumor serta mengetahui bagaimana efek akutnya maka sekali lagi harus dicari BED untuk efek akut metode konvensional. Dengan formula akan diperoleh $35 \times 3 (1 + 2/10) = 84$ Gy. Selanjutnya dosis per fraksi yang diberikan dengan cara metode fraksi ganda dengan cara metode fraksi ganda dimasukkan ke dalam formula, akan diperoleh BED sesuai dengan $70 \times 1,2 (11/2 + 1,2/10)$ sama dengan 94,8 Gy. Dengan demikian diketahui bahwa metode fraksi ganda secara teoritis akan mempunyai efektivitas yang lebih tinggi daripada metode konvensional dalam mematikan tumor, tetapi juga akan memberikan efek samping akut yang lebih 5 hari.

Faktor waktu sangat berpengaruh dalam terapi. Jika waktu pengobatan terlalu pendek maka akan terjadi perbaikan tidak komplit. Namun jika pengobatan terlalu panjang akan memberikan kesempatan sel untuk mengadakan proliferasi atau perbaikan yang lambat. Di antara sel yang bertahan hidup setelah radiasi akan terjadi kenaikan jumlah sel yang mendaur (*cell cycling*) dan penurunan waktu daur (*cell cycle time*). Kejadian repopulasi yang dipercepat ini (*accelerated repopulation*) akan berpengaruh terhadap pengobatan misalnya pada sel skwanoma kepala dan leher. Repopulasi ini diperkirakan sekitar 28 hari setelah radiasi pertama, dan diperlukan dosis tambahan sebanyak 60 cGy per hari untuk mengatasi keadaan ini. Karena itu untuk mencegah terjadinya kekambuhan pengobatan harus selengkap mungkin tanpa dilakukan interupsi.

Tidak terdapat perbedaan radiobiologi antara brakhiterapi dan radiasi eksterna. Perbedaan hanya terletak pada cara pemberian radiasi yang bersifat berkesinambungan pada brakhiterapi sehingga menimbulkan dampak pajanan dosis

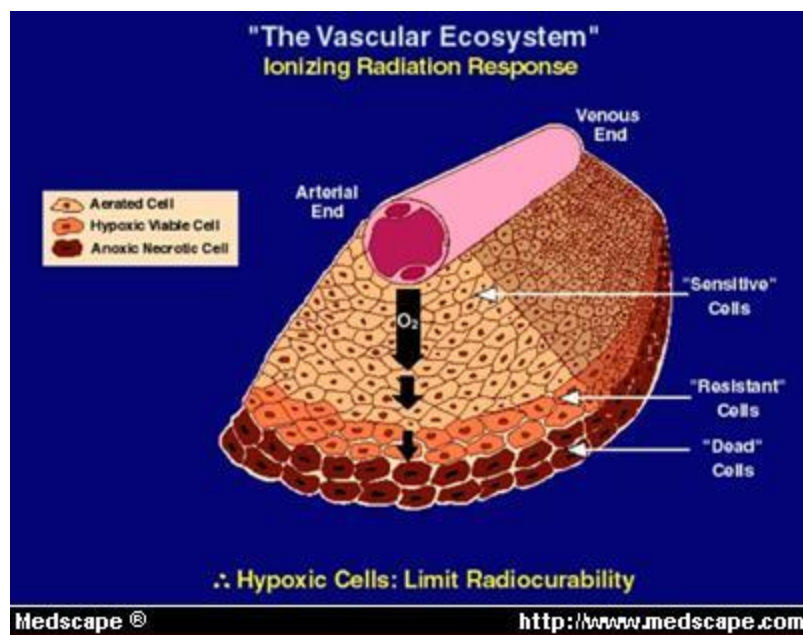
tinggi pada jaringan yang bersangkutan. Namun dampak tersebut terbatas pada daerah yang berkontak langsung dengan sumber radiasi, akan diperoleh kendali tumor yang lebih baik tanpa menimbulkan cedera yang berarti pada jaringan sehat sekitarnya.

2.4.2 Peran Fraksinasi

Pemberian radiasi dengan dosis terbagi (bukan dosis tunggal) menjadi beberapa fraksi dalam jangka waktu tertentu, diharapkan diperoleh penghentian proses keganasan dengan tingkat cedera jaringan sehat yang masih dapat diterima. Hal-hal yang akan terjadi dengan pemberian radiasi dosis terfraksi adalah sebagai berikut:

1. Reoksigenisasi: pertumbuhan sel kanker yang cepat akan meninggalkan kecepatan pertumbuhan sel normal termasuk pembuluh darah sekitar tumor, akibatnya banyak bagian-bagian tumor terutama pada bagian tengahnya yang mengalami kekurangan pembuluh darah. Kekurangan ini akan menurunkan akses pasokan aliran darah yang akan diikuti oleh hipoksia lalu anoksia dan terakhir diikuti nekrosis jaringan tersebut. Telah diketahui bahwa jaringan yang bersifat hipoksis atau anoksik bersifat kurang sensitif terhadap radiasi ketimbang jaringan yang kaya oksigen dengan perbandingan 1 terhadap 3. Perbandingan ini dikenal dengan *oxygen enhancement ratio*. Penelitian klinis membuktikan bahwa tekanan oksigen yang rendah (pO_2 kurang dari 5-10 mmHg) dikaitkan dengan penurunan kepekaan sel terhadap radiasi yang diikuti menurunnya kendali tumor lokal, rendahnya angka bebas penyakit serta kesintasan hidup. Dengan

pemberian radiasi terfraksi maka diharapkan bagian dengan kadar oksigen tinggi, terutama di bagian perifer tumor, akan mengalami kematian. Makin banyak tumor yang mati makin kurang tekanan jaringan terhadap vaskuler dan makin banyak aliran darah yang dapat mencapai bagian sentral, sehingga bagian ini akan mengalami perbaikan dalam hal kadar oksigen. Berbagai upaya telah dicobakan untuk memperbaiki keadaan hipoksik atau anoksik, seperti dengan oksigen hiperbarik, infusi fluosol, bernafas dalam karbogen serta *radiosensitizer* atau dengan memberikan radiasi dengan neutron (*high LET*).



Gambar 2. 6 Oksigenasi dan efek radioterapi

2. Repopulasi: Setelah pemberian satu fraksi radiasi terjadilah sejumlah kematian sel. Kematian ini menjadi lebih jelas pada sel-sel yang mempunyai daya proliferasi tinggi. Salah satu cara agar jaringan ini tetap hidup adalah dengan melakukan repopulasi dari sel-sel yang masih bertahan. Dengan bertambah panjangnya waktu pengobatan (*treatment time*) makin banyak kesempatan bagi

sel-sel ini untuk melakukan repopulasi. Bagi jaringan sehat pemberian ini akan mengurangi efek akut yang timbul.

3. Redistribusi: Dengan adanya daur sel (*cell cycle*) maka pada suatu saat terdapat sel-sel dalam fase yang berbeda. Sehingga setiap sel mempunyai kepekaan yang berbeda pula. Sel akan menjadi paling sensitif apabila berada pada fase transisi dari G2 ke M, Dengan radiasi terfraksi maka setiap sel mempunyai kesempatan untuk mengalami redistribusi ke berbagai fase yang berbeda. Untuk tujuan memperoleh hasil pengobatan yang terbaik maka metode hiperfraksinasi akan menjebak sel-sel dalam fase – fase yang sensitif.
4. Reparasi: Proses kerusakan akibat radiasi biasanya berlangsung beberapa jam setelah pemberian radiasi. Sel-sel yang memberikan respon akut terhadap radiasi ataupun sel-sel maligna akan menunjukkan kesempatan reparasi yang lebih sedikit ketimbang sel-sel berespon lambat seperti jaringan ikat, jaringan saraf dsb. Untuk memperoleh kematian sel-sel ganas yang lebih banyak maka pemberian radiasi dilakukan fraksi yang lebih banyak dari satu kali.

2.4.3 Metode Fraksinasi

Pemilihan skema fraksinasi yang akan diterapkan dan digunakan tentunya dengan mempertimbangkan beberapa faktor, seperti: jenis karakteristik sel tumor berdasarkan hasil pemeriksaan patologi-anatomis, keadaan umum fisik penderita, dan kondisi sosial dari pasien yang bersangkutan.

Dengan mempertimbangkan aspek interaksi jaringan tubuh terhadap radiasi pengion serta didasari oleh aspek radiobiologis, maka dalam perencanaan teknik

radioterapi dosis total yang ditetapkan umumnya diberikan dengan sistem fraksinasi. Dengan pemberian secara fraksinasi diharapkan therapeutic ratio yang optimal dapat dicapai, sehingga prinsip dalam radioterapi untuk mematikan sebanyak mungkin sel tumor/kanker dapat dicapai dengan tetap melindungi semaksimal mungkin jaringan sehat disekitarnya. Adapun beberapa metode fraksinasi akan dibahas kemudian.

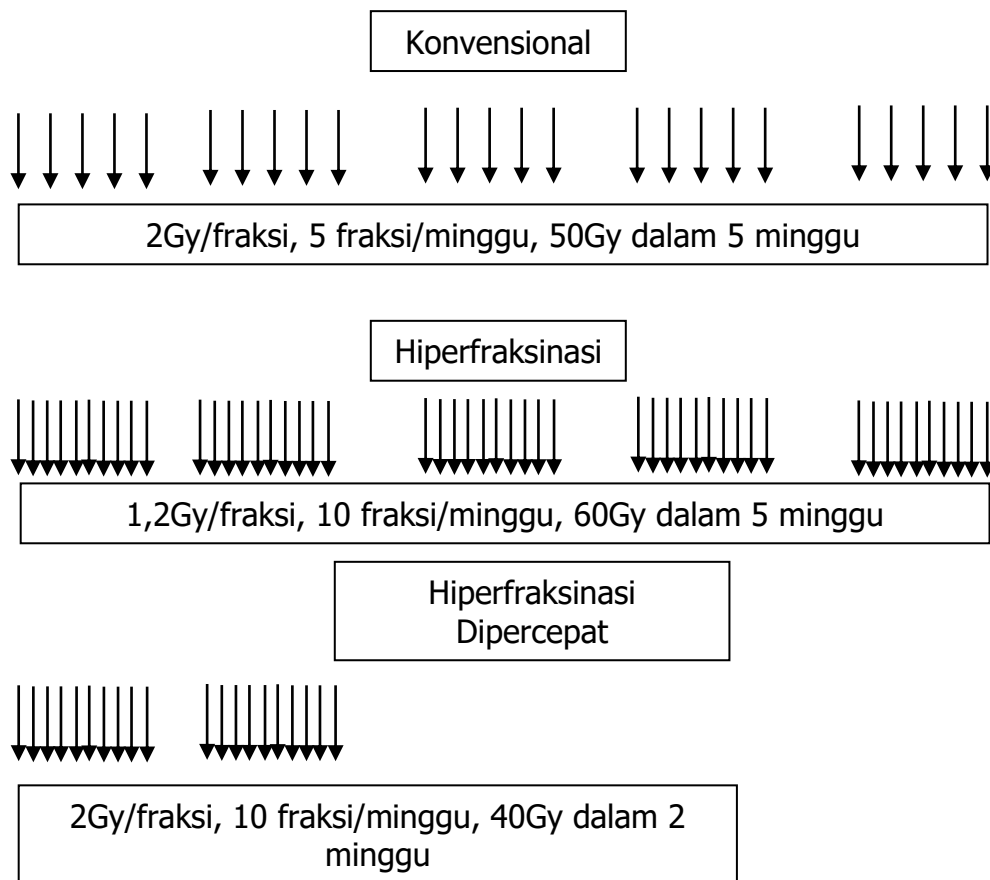
Konvensional: Pemberian radiasi dilakukan 5 kali dalam seminggu, dengan dosis per fraksi antara 1,8 Gy dan 2 Gy. Jumlah total dosis sangat bergantung pada jenis kanker, tujuan pengobatan dan sebagainya, namun pada umumnya untuk sejumlah kanker diberikan sebanyak 25 sampai 30 kali atau 50 Gy sampai 60 Gy. Selanjutnya diketahui bahwa efek pada jaringan lebih tergantung jumlah fraksi daripada waktu keseluruhan pengobatan. Suatu jumlah dosis radiasi total yang diberikan dalam jumlah fraksi yang banyak akan mengakibatkan efek yang lebih rendah terhadap jaringan berespon lambat daripada yang berespon akut. Pada jaringan normal metode ini berguna untuk memberi kesempatan perbaikan pada cedera yang subletal sifatnya di antara fraksi satu ke fraksi berikutnya dan juga yang mengalami repopulasi. Hal yang sama juga berlaku untuk jaringan kanker, namun berbeda dengan jaringan sehat pada umumnya, reoksigenasi yang mungkin terjadi di antara fraksi-fraksi akan meningkatkan kepekaan sel kanker terhadap radiasi.

Hiperfraksinasi: Pemberian fraksi ganda atau multipel per hari diharapkan dapat mengurangi efek lambat. Dengan unit dosis per fraksi lebih kecil (1-1,15 Gy) Pada umumnya pemberian radiasi per hari 2 atau 3 kali dengan jarak paling sedikit

6 jam. Bila dosis total mengacu pada efek lambat, maka dengan metode ini dapat diberikan dosis total yang lebih tinggi daripada biasa. Diharapkan pula bahwa dosis ini dapat meningkatkan kendali tumor dengan lebih baik.

Hiperfraksinasi yang dipercepat: Metode ini merupakan cara radiasi ganda atau multipel per harinya namun dengan jumlah waktu keseluruhan yang lebih pendek. Akibatnya proses proliferasi sel akan terhambat dan kemampuan membunuh sel-sel kanker menjadi lebih tinggi, seklaigus menurunkan efek lanjut. Namun dengan kegagalan sel normal mengadakan proliferasi kemungkinan terjadinya efek akut menjadi lebih tinggi. Dengan metode ini hanya tumor-tumor dengan masa penggandaan (*doubling time*) yang pendek akan memberikan hasil pengobatan yang baik. Dengan pengamatan *labeling index* akan dapat diketahui masa penggandaan untuk berbagai sel tumor. Salah satu kelemahan metode ini adalah kemungkinan terjadinya interupsi selama pengobatan karena efek akut yang terjadi, untuk memberi kesempatan pada jaringan sehat untuk memperbaiki diri, akan digunakan pula oleh repopulasi sel tumor.

Hipofraksinasi: Metode ini biasanya diberikan pada kasus-kasus terminal untuk tidak membebani pasien datang ke radioterapi, tetapi masih diperoleh efek paliatif yang cukup baik. Pada umumnya radiasi dilakukan tiga kali (antara 1-4x) seminggu, dengan dosis per fraksi yang lebih dari 200cGy (3-5Gy).



Gambar 2. 7 Skema metode fraksinasi

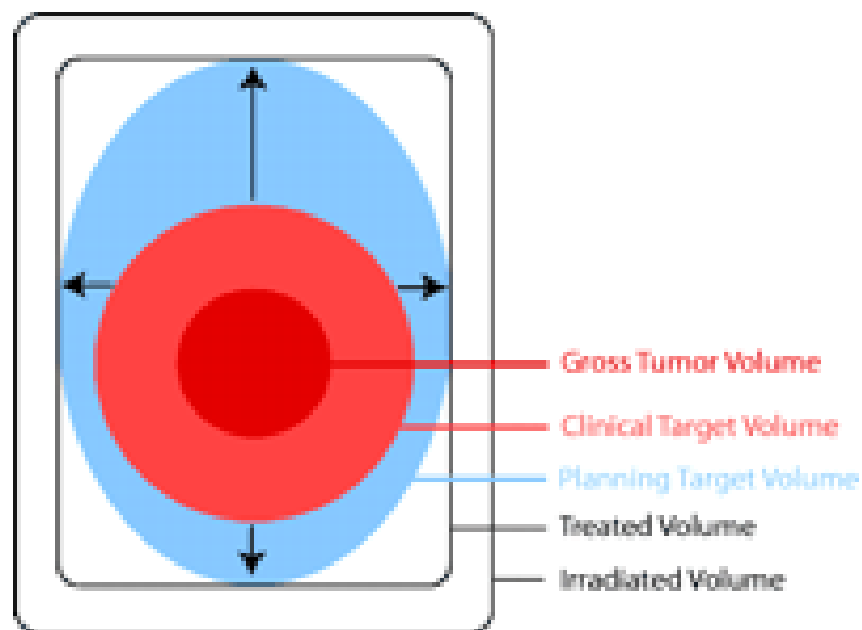
2.5 Penetapan Volume Tumor⁶

Penetapan volume tumor memegang peranan penting dalam rangka menghindari kegagalan lokal, regional dan metastasis.

Gross Tumor Volume (GTV), merupakan konsep kliniko-anatomikal onkologi. GTV merupakan bagian tumor yang teraba, tampak dengan mata telanjang, dengan bantuan alat seperti endoskopi ataupun imejing seperti radiografi polos atau dengan kontras, CT scan, MRI atau fungsional seperti PET. GTV ini

dapat merupakan bagian dari organ atau seluruh organ, baik primer maupun metastasis. GTV ini dapat tidak teridentifikasi apabila telah dilakukan operasi.

Clinical Target Volume (CTV, volume target klinis), merupakan konsep klinikoonkologi-anatomik yang mencakup GTV ditambah dengan daerah potensial dijangkiti oleh tumor yang subklinis atau mikroskopis. Dengan jangkitan ini tidak dapat diperiksa secara klinis maupun imejing. Apabila daerah yang potensial ini tidak memperoleh pengobatan adekuat maka kemungkinan terjadinya kekambuhan sangat tinggi. Terbagi atas CTV1 yakni daerah yang berpotensi terjangkiti secara perkontinuitatum seperti jaringan sekitar, dan CTV2 bila penyebaran scara limfogen seperti KGB regional dan metastasis hematogen.



Gambar 2. 8 Skema volume area radiasi

Planning Target Volume (PTV, volume target terencana) merupakan konsep geometric yang ditetapkan berdasarkan klinis dan fisika (computer, simulator dan peralatan radiasi yang dipakai). Target ini didesain berdasarkan data dalam piranti

lunak guna meyakinkan CTV memperoleh radiasi yang adekuat. Dalam perencanaan ini diperhatikan factor yang statis dan target bergerak seperti akibat pulsasi jantung, pernafasan atau proses menelan.

Treated Volume (TV) merupakan volume yang tercakup oleh radiasi sesuai dengan perencanaan dan kurva isodosis. Sedangkan *Irradiated Volume*, merupakan volume yang terkena radiasi di dalam TV sekalipun tidak direncanakan untuk memperoleh radiasi. Sebagai contoh terkenanya sebagian bahu kontralateral pada penyinaran laterolateral kanker pita suara.

BAB III

INTENSITAS RADIOTERAPI PADA KANKER KEPALA DAN LEHER

Pada referat ini tidak dibahas kanker kepala leher di daerah mata/orbita (ilmu kesehatan mata) dan telinga (dibahas di sub bagian otologi). Sesuai pembahasan di bab sebelumnya bahwa pemberian radioterapi saat ini adalah secara terfraksi tidak secara tunggal agar diperoleh penghentian proses keganasan dengan tingkat cedera jaringan sehat yang masih dapat diterima.

Selain menggunakan formula *BED* untuk menentukan dosis fraksi, terdapat pula formula untuk membandingkan efek lambat dua metode dengan dosis per fraksi yang berbeda:

$$D1/D2 = (d2 + r) / (d1 + r)$$

sebagai contoh ingin diketahui dosis total yang harus diberikan, dengan dosis per fraksi 2 Gy, apabila ingin diperoleh efek lambat yang sama dengan pemberian 3 Gy per fraksi dengan dosis total 30 Gy ($r = 3$). Dengan formula di atas diperoleh $D1/30 = (3+3)/(2+3)$, diperoleh dosis total ekuivalen sebanyak 36 Gy. Artinya dengan dosis per fraksi 2 Gy sebanyak 18 kali akan diperoleh efek lambat yang sama dengan dosis per fraksi 3 Gy sebanyak 10 kali.

Prinsipnya dilakukan sistem perencanaan terapi radiasi guna memperoleh dosis radiasi homogen pada massa tumor atau untuk menghindari organ kritis, berdasarkan kurva setiap energi pada luas lapangan tertentu. Kurva ini merupakan data pabrik atau hasil kalibrasi.

Berikut dibahas teknik dan dosis umum radioterapi pada kasus kanker kepala leher yang sering ditemui di poli THT-KL sub bagian *Head Neck Oncology*, mengingat radioterapi merupakan *art of medicine*, tergantung kasus yang dihadapi.

3.1 Kanker Nasofaring

Radioterapi kuratif dapat dilakukan pada stadium dini T1 dan T2 serta kadang T3. Pembesaran kelenjar leher N1 seringkali memberikan respon yang baik dengan radioterapi saja. Sedangkan untuk N2 yang tidak memberikan respon serta N3 sejak awal dapat dianjurkan pemberian kemoterapi. Kemoterapi sebagai radiosensitizer merupakan tindakan terbanyak dilakukan. Kemoterapi sebagai neoajuvan telah banyak ditinggalkan karena efek samping yang tinggi seringkali mengakibatkan pasien enggan melanjutkan ke terapi definitif yakni radioterapi. Hiperfraksinasi yang standar untuk keganasan lain dapat berupa 120 cGy/fraksi, diberikan sebanyak 2 fraksi/hari sehingga dosis total mencapai 66-70 Gy.

3.1.1 Radiasi Eksterna

Penggunaan fiksasi kepala pada radiasi karsinoma nasofaring atau kanker kepala leher lainnya adalah mutlak untuk menjamin ketepatan radiasi. Perencanaan radiasi memerlukan bantuan CT Scan guna mencapai tingkat presisi yang tinggi.

Pada T1 dan T2 tanpa pembesaran kelenjar getah bening regional, radiasi eksterna ditujukan pada daerah nasofaring dengan kepala hiperekstensi. Batas atas mencakup seluruh dasar tengkorak. Batas anterior berada di pertengahan paltum durum mencakup khoana. Batas belakang harus mengikutsertakan rantai kelenjar

getah bening servikalis posterior dan seluruh jaringan lunak leher. Batas bawah mencakup seluruh mandibula, kira-kira setinggi C2 dan C3. Untuk mengurangi lapangan radiasi diperlukan blok pada jaringan sehat sebagian mukosa mulut serta sebagian gigi geligi. Dosis diberikan 180-200 cGy per fraksi, yang diberikan 5 kali dalam seminggu sehingga dosis mencapai 66-70 Gy dengan memperhatikan lapangan radiasi. Pada saat dosis mencapai 40 Gy, medula spinalis harus dikeluarkan dari lapang radiasi, berarti batas belakang maju ke arah anterior. Pada saat itu pula batas atas dapat diturunkan sedemikian rupa sehingga dasar tengkorak berada di luar lapangan radiasi. Pada saat dosis mencapai 50 Gy, batas bawah dinaikan sampai setinggi tulang servikal 2 serta batas anterior mundur sampai mencapai khoana. Dengan lapangan yang terbatas ini dosis dilanjutkan sampai mencapai 66 atau 70 Gy tergantung pada keadaan umum pasien serta reaksi lokal.

Untuk T3 lapangan radiasi menjadi lebih kompleks oleh karena diperlukan pula lapangan anterior guna menghindari kekurangan dosis pada daerah tersebut apabila radiasi hanya diberikan dari lapangan laterolateral. Apabila tumor mengakibatkan terdorongnya bola mata atau menekan palatum ke arah inferior sehingga mengakibatkan obstruksi jalan makan bagian atas, diperlukan kombinasi radioterapi.

Untuk kasus T4, dimana pasien dengan gejala neurologik, dengan atau tanpa disertai kelainan CT Scan berupa infiltrasi intrakranial, pemberian radiasi memerlukan perencanaan yang akurat. Lapangan menyerupai T1 atau T2 dengan batas atas yang terletak 2 cm di atas dasar tengkorak. Apabila dijumpai massa tumor intrakranial maka batas atas ini harus mencakup seluruh

massa tersebut. Dosis per fraksi adalah 180-200 cGy dan dosis total 40 Gy. Apabila diperoleh efek radiasi yang baik, ditandai dengan hilangnya gejala dan tanda neurologik, maka dosis ini dapat ditingkatkan menjadi dosis kuratif dengan menitikberatkan pada nasofaring dan lapangan tulang dasar tengkorak. Kombinasi dengan kemoterapi dianjurkan. Jika tidak dijumpai pembesaran KGB dan supraklavikula, daerah ini tidak perlu memperoleh radiasi profilaksis.

Radiasi rantai KGB leher serta klavikula dilakukan dari arah anterior. Batas atas 0,5 cm kaudal dari bawah lapangan nasofaring. Batas bawah dan lateral mencakup seluruh fosa klavikula kiri dan kanan. Dilakukan penutupan bagian tengah leher guna melindungi sebagian kelenjar gondok, laring dan trakea serta medula spinalis. Kedua sudut bawah lapangan ini di tutup guna melindungi apeks paru. Batas-batas tersebut menyesuaikan diri dengan batas kelenjar. Dosis diberikan dengan fraksi yang sama sehingga mencapai 40-45 Gy yang dihitung pada kedalaman 3-3,5 cm tergantung pada ketebalan pasien. Pengecilan lapangan setelah dosis mencapai 40 Gy, untuk menghindari medula spinalis memberikan risiko terpotongnya massa tumor di leher. Sehingga diberikan dosis kompensasi sebesar 10 Gy pada bagian di luar lapangan radiasi setelah pengecilan lapangan dilakukan. Radiasi dengan elektron dapat menghindari medula dari radiasi selanjutnya. Sebagai catatan untuk kasus paska biopsi KGB leher, diperlukan dosis lebih tinggi hingga 50-55 Gy dengan lapangan terbatas pada jaringan parut.

Pada kasus N3 tidak mungkin diberikan radiasi dengan metode lapangan di atas, karena itu untuk radiasi 20 Gy pertama dapat diberikan dengan lapangan anteroposterior dan posteroanterior dengan rentang lapangan dari sinus frontalis

sampai dengan fosa supraklavikular dengan mengindahkan daerah-daerah yang perlu dilindungi. Setelah itu lapangan diubah sesuai dengan stadiumnya dengan harapan bahwa dosis 20 Gy tersebut dapat memperkecil kelenjar sehingga dimungkinkan pemberian radiasi laterolateral. Metode lain dengan melakukan hiperekstensi leher maksimal. Tumor primer memperoleh radiasi dari arah laterolateral dengan sinar horizontal dengan batas bawah setinggi C2. Selanjutnya KGB dan klavikula memperoleh radiasi dari arah depan dan belakang. Garis median memperoleh blok dari depan dan belakang.

3.1.2 Brakhiterapi

Tujuan pemberian metode ini pada KNF adalah untuk memberikan dosis *booster* pada tumor primer yang telah memperoleh radiasi eksterna serta untuk menghindari kelenjar parotis atau jaringan sehat sekitarnya mendapat dosis berlebihan dari radiasi eksterna. Indikasi lainnya antara lain; Masih dijumpai residu tumor primer paska radiasi eksterna (mengingat kegagalan lokoregional cenderung untuk metastasis jauh); Kambuh lokal terbatas pada nasofaring, mengingat pemberian radiasi eksterna pada kasus kambuh sangat berisiko komplikasi lokal.

Syarat pemberian brakhiterapi:

- Tumor terbatas pada nasofaring.
- Tidak ada metastase jauh.
- Massa di nasofaring akan memperoleh distribusi dosis yang homogen.
- Kambuh lokal, dimana radiasi eksterna sebelumnya memberikan respon baik pada tumor primer maupun KGB regional.

- Tidak pernah radiasi intrakaviter dalam kurun waktu satu tahun terakhir.

Teknik secara radiasi intrakaviter pada nasofaring salah satunya menggunakan aplikator berupa kateter *microselectron*. Aplikator berupa 2 buah kateter yang terfiksasi satu sama lain dipasang melalui intraoral dan keluar dari lubang hidung. Terdapat bagian kateter yang melengkung sesuai kelengkungan atap nasofaring. Pada bagian itulah ditempatkan sumber radiasi.

Dosis untuk kasus primer yang telah mendapat radiasi eksterna sebesar 60 Gy maka dosis brakhiterapi tambahan sebesar 300 cGy/ fraksi, 2 fraksi / hari dengan interval enam jam selama 3 hari. Sedangkan bila radiasi eksterna 70 Gy maka brakhiterapi diberikan hanya 2 hari dengan 2 fraksi/hari pada 300 cGy. Kasus residu, acuan dosis adalah 1 cm dari sumbu aplikator tergantung pada ketebalan tumor. Diberikan 8-10 Gy pada garis acuan tersebut yang diberikan sebanyak 2 kali dengan selang waktu seminggu. Metode lain memberikan dosis sebanyak 2 fraksi/hari masing-masing 125 cGy diberikan selama 5 hari/seminggu.

3.1.3 Kasus Kambuh

Radiasi eksterna belum dapat diberikan lagi sebelum lewat 12 bulan – 24 bulan, namun juga harus dipertimbangkan faktor efek samping lokal. Pada kasus kambuh lokal dengan tumor terbatas maka brakhiterapi dianjurkan. Dianjurkan pemberian radiasi eksterna sebesar 20-30 Gy dan brakhiterapi intravaskuler 40-50 Gy dosis permukaan.

3.2 Kanker Kavum Nasi dan Sinus Paranasal

Kedua jenis keganasan ini dijadikan satu pembahasan karena seringkali sulit menentukan asal dari keganasan ini, kecuali dalam stadium dini.

Jenis histopatologis terbanyak adalah karsinoma sel skuamosa di samping jenis lain seperti karsinoma adenoid kistik. Lethal midline granuloma merupakan jenis lain lagi dengan metode penanganan yang berbeda.

Pembedahan sebagai tindakan kuratif sejak lama telah diterima sebagai pengobatan terpilih. Saat ini kombinasi pembedahan dan radiasi pascabedah terbukti memberikan hasil pengobatan yang lebih baik.

Terapi radiasi, baik primer maupun pascabedah, memerlukan perencanaan yang teliti mengingat lokasi anatomis yang berdekatan dengan mata dan jaringan vital lainnya.

Pada radiasi primer pemeriksaan ekstensi tumor ke dalam rongga orbita sangat diperlukan guna menentukan perlu tidaknya mengikutsertakan orbita dalam lapangan radiasi. Adalah tidak dibenarkan mengorbankan bola mata tanpa bukti kuat adanya keterlibatan organ ini atau jaringan sekitarnya.

Radiasi pascabedah radikal masih diperlukan mengingat kompleksnya jaringan yang harus diangkat sehingga sulit untuk menentukan radikalitas operasi secara patologi di samping tingginya angka kambuhan pascareseksi. Dosis radiasi yang diperlukan adalah 50 Gy mencakup lapangan radiasi sesuai dengan keadaan prabedah. Pada kasus lanjut yang tidak resektabel lagi maka radiasi memainkan peranan penting. Radiasi ini harus mencakup massa tumor, yang seringkali harus mengorbankan bola mata yang terkena paling parah. Dosis yang diperlukan adalah

50 Gy ditambah dengan dosis 10 Gy pada daerah-daerah yang masih memperlihatkan residu tumor.

Untuk kasus lanjut lokal pemberian radiasi saja dinilai kurang memberikan hasil yang optimal, beberapa ahli menganjurkan pemberian kemoterapi bersamaan dengan metode fraksinasi dipercepat. Untuk 20 kali radiasi pertama diberikan dosis per fraksi sebesar 1,8 Gy, untuk kemudian dilanjutkan dengan 1,8 Gy pada pagi hari lapangan besar dan 1,6 Gy lapangan kecil pada sore hari dengan jarak 6 jam. Kemoterapi berupa Cisplatin 100 mg/m² diberikan pada hari 1 dan 22 radiasi.

3.2.1 Lethal Midline Granuloma (LMG)

LMG dan juga *inverted papiloma*, merupakan tumor yang tumbuh di daerah sinonasal. Secara histopatologik keduanya bersifat jinak namun berperilaku agresif dan destruktif lokal. Sindroma LMG menggambarkan proses destruksi pada garis tengah wajah, terutama pada palatum tetapi juga mengenai organ sekitarnya seperti cavum nasi dan sinus paranasal. Gambaran biopsi jaringan dapat mengarah ke proses limfomatosa atau retikulosa serta granulomatosa epiteloid nekrotikan (penyakit Wegener).

Berbeda halnya dengan penyakit Wegener yang memberikan respon terhadap terapi kortikosteroid, LMG memerlukan pengobatan radioterapi. Sekalipun lesi masih kecil, namun karena sinus paranasal dan kavum nasi potensial dikenai kelainan ini, maka lapangan radiasi harus mencakup lesi primer ditambah dengan jaringan sekitarnya. Dosis yang diberikan adalah 40 Gy dan *booster* pada daerah yang mengalami destruksi hingga dosis mencapai 50 Gy lapangan kecil.

3.3 Kanker Kelenjar Air Liur

Yang dibahas pada referat ini adalah kanker kelenjar parotis, karena merupakan kasus terbanyak. Secara umum dosis radioterapi pascaoperasi dengan margin bebas tumor adalah sebesar 60-63 Gy (1,8-2 Gy/fraksi), sedangkan pada margin masih tersisa tumor diberikan 66 Gy (1,8-2 Gy/fraksi). Jika hanya diobati dengan radioterapi tunggal atau pascaoperasi untuk residu yang luas diberikan 70 Gy pada 1,8-2 Gy/fraksi. Kemudian radioterapi elektif leher diberikan 50-54 Gy pada 1,8-2 Gy/fraksi.

3.3.1 Kelenjar Parotis

Pada prinsipnya pengobatan pengangkatan seluruh parotis merupakan tindakan terpilih, terutama apabila lokasi pada lobus superfisialis. Tetapi bila tumor ini berada atau dekat pada lobus di bawahnya, maka tindakan parotidektomi total merupakan pilihan, setiap upaya harus dilakukan untuk preservasi saraf VII.

Radiasi pascabedah diberikan pada keadaan:

- Kasus lanjut yang masih dapat dioperasi.
- Jangkitan KGB regional.
- Diragukan radikalitas operasi.
- Jangkitan perineural atau invasi vaskuler.
- Lesi dengan gradasi tinggi dan karsinoma adenoid kistik.

Tumor-tumor primer yang tidak resektabel mempunyai indikasi untuk memperoleh radiasi eksterna, beberapa ahli menganjurkan brakhiterapi implantasi. Demikian pula pemberian radiasi dapat dilakukan baik dengan konvensional,

maupun hiperfraksinasi. Jenis sinar yang digunakan adalah foton, elektron atau campuran keduanya.

Pemberian radiasi hiperfraksinasi dengan dosis per kali 160 cGy yang diberikan dua kali dalam sehari, dengan dosis total sebanyak 65-70 Gy. Dosis pada daerah tumor yang masih intak adalah 70 Gy dan pada daerah tumor pascabedah 50-55 Gy. Daerah leher tanpa jangkitan KGB 50 Gy.

3.4 Kanker Orofaring

Pasien dengan T1-2N0 diberikan radioterapi definitif dengan fraksi konvensional sebesar 70 Gy dengan 2Gy/fraksinya.

Pada pasien T1N1 dan T2N0-1 diberikan radioterapi definitif modifikasi: 6 fraksi/minggu pada minggu kedua hingga keenam dengan total dosis 70 Gy (2 Gy/fraksi) untuk tumor primer dan kelenjar. *Booster* konkomitan sebesar 72 Gy dalam 6 minggu (1,8 Gy/fraksi lapang luas). Hiperfraksinasi dengan dosis 81,6 Gy dalam 7 minggu (1,2 Gy 2 kali sehari)

Pasien stadium III-IV dilakukan kemoradiasi konkomitan dengan dosis total 70 Gy dalam fraksinasi harian bersama cisplatin.

Radioterapi pascabedah diberikan 60-66 Gy dengan 2 Gy/fraksi.

3.4.1 Palatum Mole

Pada lesi T1N0 atau T2N0 dapat diterapi dengan radioterapi atau pembedahan, keduanya memberikan kontrol lokal yang sangat baik yaitu sekitar 80-90%. Radioterapi primer berupa radiasi eksternal dan brakhiterapi. Dosis terapi

radiasi eksternal ialah 45-50 Gy, diberikan bersamaan dengan terapi tambahan brakhiterapi sebesar 20-35 Gy.

Pada pasien dengan stadium awal dapat diberikan terapi radiasi eksternal saja dengan dosis pada T1: 66 Gy dan T2: 68-70 Gy. Pada lesi T3-T4 dilakukan pembedahan dan radioterapi pascabedah setidaknya 63 Gy tergantung temuan bedah dan evaluasi patologi.

3.4.2 Tonsil

Lesi T1, T2 dan T3 eksofitik dapat diterapi secara efektif dengan terapi radiasi atau pembedahan. Radioterapi merupakan modalitas pilihan karena menghasilkan kontrol dan fungsi yang baik. Tindakan radiasi sebelum tonsilektomi tidak diindikasikan. Dosis radiasi eksternal pada stadium awal adalah sebagai berikut: T1: 66 Gy (1,8 Gy/fraksi), T2 : 68-70 Gy (1,8 Gy/fraksi) dan T3 : fraksinasi akselerasi 70 Gy. Pada stadium III dan IV dapat diberikan radioterapi bersamaan dengan kemoterapi *cisplatin*.

3.4.3 Lidah Posterior (Basis Lidah)

Tindakan terpilih untuk keganasan lidah bagian posterior adalah operasi radikal (glosektomi total). Pada kasus yang tidak operabel atau pasien menolak operasi, maka radioterapi seringkali digunakan sebagai modalitas pengobatan. Target radiasi meliputi tumor primer dengan batas atas adalah dasar bagian superior palatum dan KGB leher tengah atas. Karena angka kejadian penyebaran ke KGB sangat tinggi, maka diperlukan radiasi seluruh KGB submandibula dan leher.

Brakhiterapi diberikan sebagai *booster* setelah radiasi eksterna 50Gy dengan dosis implan sebanyak 30 Gy dengan ^{192}Ir HDR interstisial pendekatan melalui dasar mulut.

Kombinasi dengan kemoterapi, sampai saat ini masih sangat terbatas dan belum diperoleh kemoterapi terpilih. Indikasi pemberian kemoradiasi adalah pasien dengan keterlibatan KGB.

3.5 Kanker Bibir dan Rongga Mulut

3.5.1 Bibir

Lesi kecil diterapi dengan radiasi eksterna (100-250 keV orthovolt atau 6-12 MeV elektron atau dengan brakhitearpi serta kombinasi. Batas margin orthovolt sekitar 1-1,5 cm sedangkan untuk elektron 2-2,5 cm.

Leher atas lateral beserta leher kontralateralnya turut diterapi pada kasus T1/2 dengan keterlibatan komisura, begitupula pada T3/4, keterlibatan KGB leher atau pada histopatologi *poorly differentiated*.

Beberapa institusi menggunakan lapang *moustache* untuk radioterapi elektif limfatik sekitar wajah sebesar 50 Gy pada lesi bibir atas tahap lanjut.

Dosis radiasi eksterna definitif pada T1N0 sebesar 2/50 Gy dengan *booster* hingga 56-60 Gy. Atau alternatif dengan 3Gy/fraksi hingga 45 Gy. Pada T2N0 2/50 Gy *booster* hingga 60-66 Gy, T3N0 2/50 Gy dengan *booster* hingga 60-70 Gy dengan KGB level I/II ikut diterapi. Pada T4 atau keterlibatan KGB leher diberikan 2/50 Gy *booster* hingga 66-70Gy dan KGB level I-IV ikut diterapi.

Dosis brakhiterapi saja pada T1-2 menggunakan laju dosis rendah sebesar 60-70 Gy dengan 0,8-1 Gy/fraksi. Jika kombinasi pascaradiasi eksterna dengan 2-3 minggu setelah radiasi eksterna (50-54 Gy), brakhiterapi laju dosis rendah sebesar 15-30 Gy.

3.5.2 Rongga Mulut

Pada lesi ukuran T1 dan T2, terapi radiasi dan pembedahan mempunyai efektivitas yang sama dalam kontrol lokal tumor. Lesi superfisial dengan ukuran \leq 2 cm (T1) dan jauh dari tulang dipertimbangkan dengan pemasangan implan interstitial saja. Pada lesi $>$ 2cm dan \leq 4 cm (T2) dan secara klinis tidak disertai keterlibatan KGB dapat diterapi dengan radiasi eksterna (50 Gy) serta pemasangan implan interstitial (20-25 Gy)

Pada lesi ukuran T3 dan T4 diberikan terapi radiasi eksterna, tetapi pada lesi-lesi di dasar mulut dan lidah, penyebaran jauh ke otot dan tulang mandibula sebaiknya diterapi dengan pembedahan kemudian pasca operasi dilakukan terapi radiasi.

3.5.3 Dasar Mulut

Dasar mulut memiliki toleransi radioterapi yang rendah pada risiko jejas jaringan lunak dan osteoradionekrosis

Untuk lesi T1-2, brakhiterapi laju dosis rendah dengan dosis 60-70 Gy sedangkan intraoral diberikan 3Gy/fraksi hingga 45 Gy lebih dari 3 minggu.

Pada lesi lanjut diberikan radioterapi definitif dengan dosis 1,8-2 Gy/fraksi hingga ≥ 72 Gy tanpa kemoterapi. Jika disertai kemoterapi diberikan dosis 2 Gy/fraksi hingga 70 Gy.

Untuk *booster* sebelum atau setelah radiasi eksterna definitif (45 Gy) diberikan brakhiterapi interstitial (25-30 Gy) atau intraoral (15-24 Gy).

Radioterapi eksterna pascaoperasi (6 minggu) diberikan dosis 1,8-2 Gy/fraksi hingga 50-54 Gy, diikuti *booster* hingga 60-66 Gy di area-area risiko tinggi penyebaran.

Untuk kanker mukosa bukal dan trigonum retromolar pemberian dosis seperti kanker rongga mulut lainnya.

3.5.4 Lidah 2/3 Anterior

Pemberian radiasi radikal pada kanker lidah anterior tidak akan memberikan sekuele yang berarti sehingga lidah akan berfungsi sebagaimana biasa.

Pada T1 dan T2 tindakan radiasi dengan menggunakan LDR ¹⁹² Ir dosis yang diberikan sebesar 65-70 Gy. Sedangkan bila digunakan HDR ¹⁹² Ir adalah 60 Gy/10 fraksi dalam satu minggu. Angka bebas penyakit 5 tahun, stadium awal yang memperoleh radiasi saja, baik brakhiterapi atau kombinasi (eksterna-brakhiterapi) untuk T1 adalah 90% dan T2 65-92%.

Untuk T2 besar dan infiltratif, radiasi eksterna 48-50 Gy dalam 20 fraksi, dengan foton energi 4-6 MV, kemudian dilanjutkan *booster implant* interstitial 20-25 Gy.

Peran radiasi pada T3 dan T4 adalah pascabedah. Radiasi eksterna 4-5 minggu pascabedah, diberikan dosis 50-60 Gy. Apabila tumor tidak dapat direseksi atau pasien menolak untuk dilakukan operasi maka radiasi eksterna radikal yang diberikan mencakup loko-regional dengan dosis 50-60 Gy ditambah *booster* pada tumor lokal lapangan terbatas sebanyak 10 Gy.

Implantasi lidah dapat dilakukan dengan pendekatan submandibular dan menembus dasar mulut sampai ke lidah apabila digunakan kateter yang nantinya digabung dengan penggunaan HDR iridium. Pada pusat radioterapi yang tidak memiliki sarana ini maka implantasi dapat dilakukan dengan menggunakan *gutter guide* terlebih dahulu., setelah itu baru jarum Iridium LDR berbentuk tusuk rambut (*hair pin*) diimplantasikan kemudian dijahit pada lidah.

3.5.5 Gingiva dan Palatum Durum

Dosis radioterapi definitif sekitar 60-66 Gy untuk lesi T1, 66-70 Gy pada lesi T2 dan ≥ 72 Gy pada lesi T3-4 tanpa kemoterapi. Jika disertai kemoterapi diberikan 2 Gy/fraksi hingga 70 Gy. Radioterapi pascaoperasi diberikan dosis 1,8-2 Gy/fraksi hingga 50-54 Gy diikuti *booster* hingga 60-66 Gy pada area risiko tinggi.

3.6 Kanker Laring

3.6.1 Laring Supraglotis

Lesi kecil, superficial, eksofitik dan tidak ditemukan KGB atau ditemukan KGB soliter ukuran ≤ 2 cm dapat dilakukan radioterapi saja. Diberikan fraksinasi konvensional dengan dosis total 70 Gy untuk lesi primer dan 50-54 Gy untuk

radiasi KGB. Untuk lesi yang lebih besar dan meluas dapat diberikan fraksinasi akselerasi, seperti pada T2. Pada lesi T3 dan T4 biasanya diperlukan tindakan laringektomi total. Diberikan kemoterapi dengan *cisplatin* pada hari ke-1 dan 22 bersamaan dengan radioterapi fraksinasi akselerasi dengan dosis 70 Gy pada lesi primer dan 50-54 Gy untuk radiasi KGB.

3.6.2 Laring Glotis

Pada lesi laring glotis T1-2N0 lebih baik diberikan dosis >2 Gy/fraksi (T1N0 hingga 63 Gy sedangkan T2N0 sebesar 65,25 Gy). Jika diberikan 2 Gy/fraksi total dosis mencapai lebih dari 66 Gy.

Kasus T3-T4 dengan keterlibatan KGB leher dapat diberikan radioterapi definitif dengan beberapa pilihan fraksinasi. Enam fraksi/minggu dengan 2 Gy/fraksi. Atau diberikan 72 Gy dalam 6 minggu (1,8 Gy/fraksi lapang luas dilanjutkan 1,5 Gy di 12 hari terakhir terapi). Pemberian secara hiperfraksinasi adalah sebesar 81,6 Gy dalam 7 minggu dengan 1,2 Gy dua kali sehari.

Radioterapi pascaoperasi diberikan 60-66 Gy pada 2 Gy/fraksi ke area risiko tinggi dan area sisa operasi.

3.6.3 Laring Subglotis

Tumor laring subglotis primer hanya sekitar 4-6 % dari seluruh keganasan pada laring. Pada T1 dan T2 diberikan radioterapi fraksinasi konvensional. Pada lesi T3 dan T4 biasanya diperlukan tindakan pembedahan laringektomi total dan diseksi KGB paratakheal, pascaoperasi diberikan radioterapi. Pada kasus preservasi

laring dipertimbangkan pemberian kemoterapi dengan *cisplatin* pada hari ke-1 dan 22 disertai radioterapi fraksinasi akselerasi dengan dosis total 70 Gy pada lesi primer. Ditambah 50-54 Gy untuk radiasi KGB.

3.7 Kanker Kelenjar Tiroid

Untuk kanker tiroid tipe papilare/folikular/medulare pada volume tumor klinis risiko rendah diberikan 54 Gy sedangkan area risiko tinggi mikroskopis mendapat 59,4-63 Gy, pada margin terdapat tumor diberikan 63-66 Gy dan penyakit makroskopis memperoleh radiasi hingga 66-70 Gy.

Pada kasus anaplastik, fraksinasi konvensional hingga ≥ 65 Gy. Jika respon tidak baik dengan fraksinasi standar, beberapa ahli menggunakan 1,5 Gy dua kali sehari hingga 60 Gy dapat atau tidak disertai kemoterapi.

3.8 Keganasan Lain

Kloroma diberikan radioterapi definitif (1,5/30 Gy) dengan lapang 2-3 cm margin. Kordoma dan kondrosarkoma pascaoperasi reseksi total mendapat radioterapi sebesar 50-54 Gy sedangkan reseksi sub-total diberi 60 Gy.

Estensioneuroblastoma selain dioperasi dapat diberikan radioterapi saja dengan dosis 65-70 Gy untuk tumor kecil, *low grade* terbatas di etmoid. Biasanya kombinasi dengan operasi, dengan dosis 50 Gy praoperasi atau 60 Gy pascaoperasi. Tumor glomus mendapat radioterapi pascaoperasi sebesar 50 Gy.

Hemangioblastoma yang tidak dapat dioperasi mendapatkan radioterapi sebesar 50-60 Gy dengan margin 1-2 cm. Pada hemangioperisitoma radioterapi pascaoperasi dengan 60-65 Gy dengan lapang margin hingga 5 cm.

Pada angiofibrom nasofaring yang intrakranial, orbital atau ekstensi pterigopalatin diberikan radioterapi 30-50 Gy dalam 2-3 Gy fraksinasi.

Untuk limfoma sel T/NK, radioterapi definitif pada 54 Gy dengan lapang margin 2-3 cm dapat disertai atau tidak kemoterapi doksorubisin.

3.9 Keganasan Kepala Leher Unknown Primary

Pada kasus ini dapat diberikan radioterapi definitif dengan dosis sebesar 42-45 Gy diikuti *booster* hingga 70 Gy. Radioterapi pascaoperasi tanpa keterlibatan lainnya diberikan 50-54 Gy pada leher primer atau billateral. Namun jika terdapat keterlibatan lain (seperti invasi perineural) diberikan dosis 60-66 Gy.

BAB IV

KESIMPULAN

Pemanfaatan kemajuan di bidang radioonkologi sangat penting dilakukan oleh seorang dokter THT-KL, mengingat semakin meningkatnya kasus keganasan kepala dan leher di praktek keseharian. Teknologi diagnostik dan terapi radiologis pada kasus onkologi penting diketahui dan diikuti perkembangannya.

Diperlukan pemahaman dasar radioterapi oleh dokter THT-KL seperti radiobiologi dan radiofisika untuk mengerti aplikasi radioonkologi. Pilihan modalitas, indikasi, intensitas, metode radioterapi untuk setiap kasus keganasan kepala leher perlu diketahui sehingga dapat diaplikasikan untuk meningkatkan angka harapan hidup serta menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit.

Diperlukan komunikasi yang baik antara dokter onkologi termasuk ahli THT-KL dengan praktisi radioterapi (ahli radiofisika, radioterapis dan pembuat alat penunjang radioterapi), sehingga manfaat modalitas ini dalam penatalaksanaan penyakit dapat optimal dan memberikan kebaikan bagi pasien keganasan, khususnya kanker kepala dan leher.

DAFTAR PUSTAKA

1. Susworo, R., *Radioterapi: Dasar-dasar Radioterapi dan Tata Laksana Radioterapi Penyakit Kanker*, UI Press, 2007
2. Bailey, J.B., *Head & Neck Surgery - Otolaryngology*, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2006
3. Evans, P.H.R, Montgomery P.Q, Gullane P.J., *Principles and Practice of Head and Neck Oncology*, Martin Dunitz, 2003
4. Wondergem J., *Radiation Biology*, International Atomic Energy Agency, 2010
5. Hunter R, *Radiotherapy Dose-Fractionation*, The Royal College of Radiologist, 2006
6. Aguinik, M., *Head an Neck Cancer*, INTECH, 2012
7. Chong, LM, *Head and Neck Radiation Oncology*. Kluwer academic press. 2004
8. Hansen, E.K, Roach, M., *Hanbook of Evidence-Based Radiation Oncology*, 2nd ed., Springer, 2010
9. Halperin, E.C, Perez, C.A, Brady, L.W, *Principles and Practice Radiation Oncology*, fifth edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2007
10. Videtic, G.M.M, Vassil, A.D. *Handbook of Treatment Palnning in Radiation Oncology*, Demos Medical Publishing, 2011