

EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY PADA KANKER PARU

Lia Dwikuntari¹, Ana Rima Setijadi¹, Hendrik²

¹SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

²Instalasi Radioterapi, SMF Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

Korespondensi: erick_marx2005@yahoo.com

ABSTRAK

Kanker paru merupakan salah satu penyebab utama kematian karena kanker di seluruh dunia melebihi angka kematian karena kanker payudara, prostat, dan usus besar. Angka kejadian kasus baru kanker paru di Amerika Serikat diperkirakan sekitar dua ratus tiga puluh sembilan ribu (239.320) orang dengan angka kematiannya sekitar seratus enam puluh satu ribu (161.250) orang pada tahun 2010. Sekitar 85% kasus kanker paru adalah jenis KPKBSK yang penyebarannya ke bagian tubuh lainnya lebih lambat dengan angka kesintasan selama 5 tahun lebih tinggi daripada kanker paru jenis lainnya yakni KPKSK.

Radioterapi merupakan salah satu modalitas untuk terapi kanker paru (khususnya jenis KPKBSK) yang pada umumnya diberikan dalam bentuk EBRT baik dalam bentuk terapi tunggal atau sebagai bagian dari modalitas terapi lainnya, dan dapat bersifat kuratif atau paliatif. Sementara itu pemberian EBRT pada kanker paru jenis KPKSK juga dapat dilakukan untuk tujuan profilaksis terhadap terjadinya metastasis ke otak. Pemberian EBRT pada kanker paru tentunya harus melalui beberapa tahapan prosedur pemberiannya untuk menghasilkan efek radioterapi pada kanker paru yang maksimal.

Kata Kunci: Kanker paru, *external beam radiation therapy*.

EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY IN LUNG CANCER

Lia Dwikuntari¹, Ana Rima Setijadi¹, Hendrik²

¹Pulmonology and Respiratory Medicine Department of Medical Faculty of
Sebelas Maret University Surakarta

²Radiotherapy Installation, Radiology Departement of Department of Medical
Faculty of Sebelas Maret University Surakarta

Correspondence: erick_marx2005@yahoo.com

ABSTRACT

Lung cancer was one of the main causes of the death by cancer in the world beyond the death by breast, prostate, and bowel cancer. The incidence of new cases of the lung cancer in the USA was predicted up to two hundred and thirty nine thousand (239.320) people with its mortality achieving one hundred and sixty one thousand (161.250) people in 2010. About 85% of the lung cancer was non-small cell lung cancer (NSCLC) which spread slower to other parts of the body and had 5-year overall survival higher than SCLC. Radiotherapy was one of the modalities for lung cancer treatment (especially for NSCLC one) which usually delivered in external beam radiation therapy (EBRT), either as a single therapy or as a combination with other modalities, for curative or palliative purpose. Mean while, the delivery of EBRT in SCLC was also aimed to prophylactic brain enlargement. The delivery of EBRT in the lung cancer indeed had to pass through some steps of the delivery procedures to get radiotherapy effect on the lung cancer maximally.

Keywords: Lung cancer, external beam radiation therapy.

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyebab utama kematian karena kanker di Amerika Serikat dan seluruh dunia, melebihi angka kematian karena kanker payudara, prostat, dan usus besar.^{1,2,3} Insidensi kasus baru kanker paru di Amerika Serikat diperkirakan sekitar 239.320 orang, sedangkan angka kematian dilaporkan sebesar 161.250 orang pada tahun 2010.¹ Data epidemiologi kanker paru di Indonesia sampai saat ini masih belum ada.⁴

Kanker paru didefinisikan sebagai tumor ganas yang berasal dari lapisan epitel bronkus. Tipe histologis kanker paru dibagi menjadi dua yaitu kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dan kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK).⁴ Sekitar 85% kasus kanker paru adalah jenis karsinoma bukan sel kecil yang penyebarannya ke bagian tubuh lain lebih lambat dibandingkan karsinoma sel kecil. Pasien dengan KPKBSK memiliki angka ketahanan hidup lima tahun sebesar 17,3% dan 6,2% pada KPKSK.⁵

Prinsip terapi kanker paru merupakan terapi multi modalitas meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi target, imunoterapi, dan terapi gen.^{4,6} Radioterapi merupakan salah satu modalitas terapi kanker dengan menggunakan sinar radiasi pengion berenergi tinggi, yang juga dapat digunakan secara luas untuk pengobatan kanker paru baik kuratif atau paliatif.^{4,7} Jenis-jenis radioterapi secara garis besar dibedakan menjadi tiga yaitu *external beam radiation therapy* (EBRT), brakiterapi, dan *internal radiation therapy* (IRT). Khusus mengenai EBRT sumber radiasinya berasal dari pesawat radioterapi yang ditempatkan pada jarak tertentu terhadap organ target, yang dihasilkan baik dalam bentuk foton/

gelombang elektromagnetik (sinar-X atau sinar- γ) atau radiasi partikel (elektron/sinar- β , proton, atau *heavy ion*).^{8,9,10} *External beam radiation therapy* yang banyak digunakan dalam pengobatan kanker paru dapat digunakan secara tunggal atau sebagai bagian dari regimen yang meliputi kemoterapi, pembedahan, atau keduanya.^{6,11}

Prinsip Radiobiologi

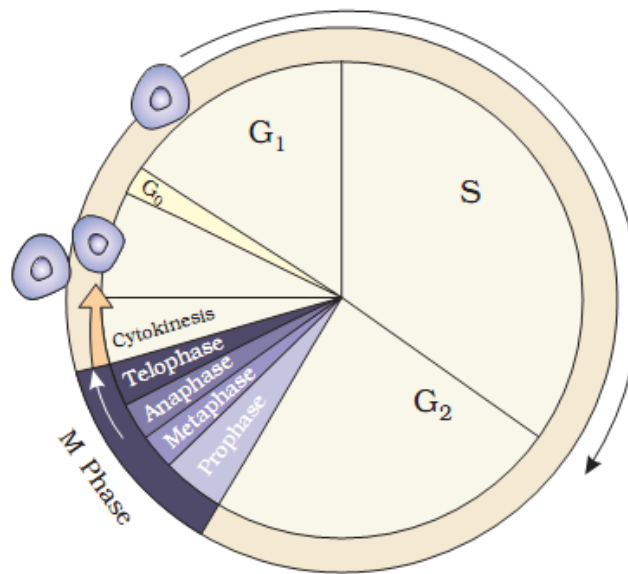
Radiobiologi merupakan istilah untuk menjelaskan efek radiasi pengion terhadap sel dan jaringan, baik sel normal maupun sel kanker. Konsep dan model radiobiologi yang ada saat ini banyak berasal dari penelitian sel normal dan kanker dari hewan dan kultur jaringan.¹² Pertumbuhan sel kanker dan sel normal dipengaruhi oleh jumlah sel yang berada dalam siklus sel. Siklus sel terdiri dari empat fase yaitu fase presintesis pertumbuhan (G_1), sintesis DNA (S), premitosis pertumbuhan (G_2), dan mitosis (M) seperti yang terlihat pada Gambar 1. Sel yang tidak membelah dapat menetap pada fase G_1 atau masuk ke dalam fase sel tidak mampu membelah/ steril (G_0).^{12,13}

Jumlah sel dalam fase proliferasi, istirahat, atau fase steril berpengaruh terhadap radiosensitivitas. Fase paling sensitif pada sel normal maupun sel kanker terhadap paparan radiasi pengion berenergi tinggi adalah fase G_2 -M dan paling resisten adalah fase S (*S-phase*). Walaupun faktanya menunjukkan bahwa durasi siklus sel yang tidak banyak berbeda antara sel normal dengan sel kanker menyebabkan pemberian radiasi dapat menghambat pembelahan sel baik sel normal maupun sel kanker, namun demikian tidak adanya kontrol normal dari proses pembelahan pada sel-sel kanker menjadikannya mengalami proses proliferasi (pertumbuhan) sel yang abnormal

sehingga sel-sel kanker lebih mudah dihancurkan dibanding sel-sel normal.¹²

Sementara itu terjadinya kerusakan sel normal akibat paparan sinar radiasi dapat dihambat dengan pemberian teknik fraksinasi (pembagian) dosis radiasi karena di samping sel normal memiliki waktu yang cukup untuk melakukan perbaikan kondisinya, sel normal juga memiliki kemampuan pemulih-

an sel yang lebih baik dibandingkan sel kanker.¹² Teknik fraksinasi dosis radiasi tersebut memanfaatkan perbedaan respons antara sel tumor/kanker dan sel normal terhadap paparan radiasi, yang ditentukan oleh lima faktor (*the five R of radiobiology*) yaitu *repair of cellular damage, redistribution, repopulation, reoxygenation,* dan *radio-sensitivity*.^{12,14}

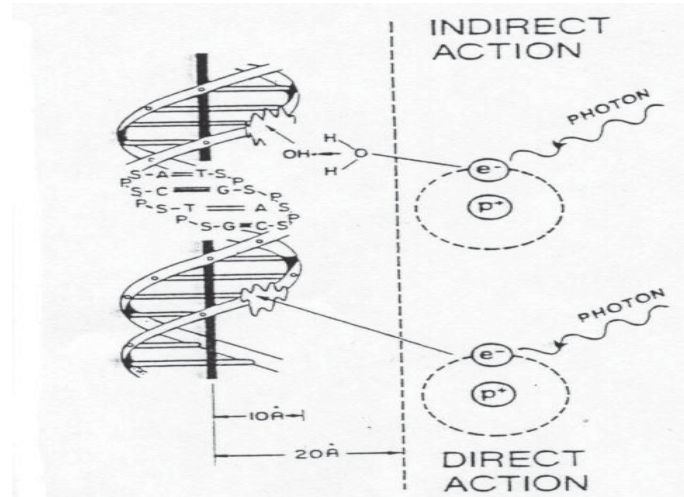


Gambar 1. Siklus sel.¹³

G₁: fase presintesis pertumbuhan, S: sintesis DNA, G₂: premitosis pertumbuhan, M: mitosis, G₀: fase steril.

Efek penyinaran radiasi pada tingkat molekuler dapat bersifat langsung dan tidak langsung. Efek langsung berupa terjadinya proses ionisasi atom-atom pada DNA kromosom di dalam nukleus (inti) sel akibat paparan sinar radiasi secara langsung pada sel sehingga terjadi pemutusan rantai *double helix* DNA-nya secara parsial (*single strain break*) atau total (*double strain*

breaks). Sementara itu efek tidak langsung berupa pemutusan rantai *double helix* DNA secara tidak langsung melalui peningkatan aktivitas pemutusan rantai DNA oleh radikal-radikal bebas (seperti H₃O⁺, HO, OH⁻) yang dihasilkan cairan sitoplasma saat terpapar sinar radiasi.¹² Efek radiasi pada tingkat molekuler dijelaskan pada Gambar 2.



Gambar 2. Efek radiasi pada tingkat molekuler¹²

Keterangan: H₂O: molekul air, H⁺: ion hidrogen, OH⁻: ion hidroksil, e⁻: elektron, p⁺: proton.

Sejarah External Beam Radiation Therapy (Ebrt)

Penggunaan EBRT dimulai sejak pertengahan tahun 1950-an yaitu dengan menggunakan teknik *two-dimensional external radiation therapy* (2D-ERT) yang menggunakan pesawat radioterapi dua dimensi, dengan perencanaan (*planning*) pemberian hantaran sinar radiasi yang akan diberikan didasarkan pada pencitraan (*imaging*) simulasi flurosopi 2 dimensi (konvensional).^{15,16} Volume masa kanker dilokalisasi secara relatif pada medan anatomis terfiksir untuk selanjutnya diberikan pancaran sinar radiasi konvensional dengan dosis 1,8-2 Gray (Gy) tiap fraksi. Dosis radiasi maksimal didapat sesaat setelah pancaran sinar radiasi memasuki permukaan tubuh pasien yang kemudian deposisi energi radiasinya akan mengalami penyusutan seiring dengan kedalaman penetrasinya.¹⁷

Semua proses dikerjakan secara manual sehingga terjadi banyak kesalahan seperti penentuan volume target masa kanker yang kurang akurat, kekurangakuratan perhitungan distribusi dosis radiasi terhadap volume target masa kanker,

kegagalan penghantaran dosis radiasi yang adekuat, ketidaktepatan pengukuran dengan mesin atau data pasien, kesalahan pemberian volume sewaktu terapi, kesalahan penghitungan manual atau transkripsi tabel, kesalahan posisi sewaktu terapi, dan buruknya pemeliharaan alat. Komputerisasi modern dibutuhkan untuk mengurangi kesalahan dalam transkripsi manual dan penghitungan.¹⁸

Teknik *three-dimensional conformal radiation therapy* (3D-CRT) dan *intensity-modulated radiation therapy* (IMRT) mulai diperkenalkan sejak berkembangnya penggunaan *computed tomography* (CT) scan dan *magnetic resonance imaging* (MRI) yang memungkinkan untuk dilakukan simulasi dengan CT dan *computer-intensive treatment planning systems* sehingga dapat secara tepat memvisualisasikan bentuk tumor yang sebenarnya untuk pemberian radioterapi dosis tinggi dengan memperbaiki jaraknya terhadap jaringan normal.^{11,17,19} Teknik 3D-CRT memperbaiki berbagai macam kelemahan teknik 2D-ERT. Keuntungan teknik 3D-CRT ini adalah dapat memberikan dosis

hantaran sinar radiasi tepat dan akurat pada volume target masa kanker dengan paparan radiasi yang relatif rendah pada jaringan normal di sekitar masa kankernya.¹⁶ Namun demikian teknik 3D-CRT ini memerlukan interpretasi pencitraan yang baik, imobilisasi pasien, serta keakuratan perencanaan pada saat eskalasi pemberian dosis penyinarannya.¹¹

Sementara itu teknik IMRT sebagai lanjutan dari teknik 3D-CRT memiliki keunggulan yang lebih baik. Keuntungan dari penggunaan teknik IMRT adalah kemampuannya memberikan hantaran dosis radiasi yang lebih besar dan tepat pada volume target masa kanker dibandingkan teknik radiasi lainnya, sehingga memiliki efek lebih besar dalam membunuh sel kanker dibandingkan dengan efek toksik yang berpotensi menimbulkan cedera jaringan pada organ-organ sehat yang ada di sekitar massa kankernya (*organ at risk*).¹⁶ Dua hal yang menjadikan pemberian radioterapi dengan teknik IMRT kurang optimal adalah gerakan pasien dan gerakan dari target masa kanker itu sendiri akibat proses fisiologis tubuh (seperti respirasi dan denyut jantung).¹⁸

Teknik *Stereotactic Radio Therapy* (SRT) sebagai paradigma baru dalam teknik radioterapi yang juga merupakan bagian dari teknik 3D-CRT dan *Intensity Modulated*

Radiation Therapy (IMRT), dengan hantaran sinar radiasi dengan dosis tinggi dan ketepatan (*presisi*) yang sangat baik dapat diberikan dalam jangka waktu yang relatif singkat dengan jumlah fraksinasi yang rendah. Sejumlah kecil fraksi (satu sampai lima fraksi) menghantarkan dosis tinggi tiap fraksi (misalnya 3x20 Gy atau 1x24 Gy) dengan ketepatan (*presisi*) yang sangat baik terhadap volume target masa tumornya.¹⁸

Selanjutnya secara umum pemberian radioterapi dalam teknik apapun harus dilakukan dalam beberapa sesi terapi yakni berupa fraksinasi (pembagian) dosis radiasi. Penentuan fraksinasi dosis radiasi akan memungkinkan tercapainya dosis radiasi efektif untuk membunuh sel kanker dan memungkinkan sel-sel normal untuk mengalami pemulihan. Fraksinasi dosis radiasi ini harus disesuaikan pada pemanfaatan perbedaan respons 5 faktor (*the five factors of radiobiology*) terhadap paparan radiasi antara sel kanker dan sel normal untuk mendapatkan hasil pengobatan terapi radiasi (*therapeutic ratio*) yang maksimal.¹⁵ Jadwal fraksinasi secara empirik (berdasarkan properti radiobiologis yang berbeda dari masa kanker dan jaringan normal) dan berbagai modalitas EBRT dan dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2.

Tabel 1. Jadwal fraksinasi radioterapi¹⁵

	Fraksi	*Ukuran Gy	*/hari	Minggu
Konvensional	*****00*****00*****00*****0 0*****00*****00**	2	1	6-7
<i>Split course</i>	*****00*****000000000000 000000*****00*****	>2	1	>5
Hipofraksinasi	*****00*****00*****00*****	>2	1	<5
Hiperfraksinasi	*****00*****00*****00*****0 0*****00***** *****00*****00*****00*****0 0*****00*****	1-1,3	2	6

	Fraksi	*Ukuran Gy	*/hari	Minggu
CHART	***** ***** *****	1,5	3	2
HART	****o****o*** ****o****o*** ****o****o***	1,6	3	2,5

Keterangan:

CHART = *continous hyperfractionated accelerated radiation therapy*

HART = *hyperfractionated accelerated radiation therapy*

*Fraksi radioterapi

o Tidak dilakukan radioterapi

Tabel 2. Modalitas EBRT¹⁰

Modalitas	Deskripsi	Indikasi	Pemberian
<i>Three-dimensional conformal radiation therapy</i> (3D-CRT)	CT atau MRI digunakan pada tumor target untuk meminimalisir paparan radiasi terhadap jaringan sehat	Sebagian besar tumor padat	Diberikan tiap hari pada pasien rawat jalan (1-2 menit), hari Senin sampai Jum'at selama 2-7 minggu Diberikan tanda berupa tinta berwarna atau bintik tato pada bagian kulit yang akan diradiasi, masker wajah yang berlubang atau papan penyangga digunakan untuk imobilisasi pasien
<i>Four-dimensional radiation therapy</i> (4D-CRT)	Pencitraan CT dari target yang bergerak menggunakan alur bantuan komputer	Tumor yang rentan terhadap pergerakan, seperti di paru, hepar, pankreas, atau payudara	Serupa 3D-CRT, pasien diminta menahan napas sewaktu pancaran radiasi diaktifkan
<i>Intensity-modulated radiation therapy</i> (IMRT)	Pancaran radiasi terbagi menjadi komponen-komponen sehingga memungkinkan tidak terkenanya jaringan sehat	Tumor yang berada di sekeliling atau berdekatan dengan struktur kritis normal, seperti kepala dan leher atau prostat	Serupa 3D-CRT, tiap terapi dapat berlangsung selama lebih dari 30 menit
<i>Stereotactic radiosurgery</i> (misal Gamma knife)	Pancaran radiasi multipel terkumpul pada tumor target, menghantarkan	Lesi intrakranial seperti metastasis ke otak,	Terapi tunggal Untuk memastikan ketepatan posisi pasien sekaligus imobilisasi, dipasang bingkai

Modalitas	Deskripsi	Indikasi	Pemberian
	radiasi dosis tinggi pada tumor dan hanya sedikit pada jaringan sekitarnya	meningioma, neuroma akustika, malformasi arteri vena, dan neuralgia trigeminal	pengaman pada kepala untuk selanjutnya didekatkan pada sumber radiasi Terapi berlangsung sekitar 45-60 menit
<i>Stereotactic radiotherapy</i> atau <i>Stereotactic body radiation therapy</i> (misal Cyberknife)	Radiasi dosis tinggi dihantarkan menggunakan tuntunan robot	Terapi tumor tulang belakang, kanker paru terlokalisir, dan tumor lain pada pasien yang tidak dapat menjalani pembedahan	Sebagian besar diberikan dalam 3-5 fraksi Selama terapi, robot berbentuk lengan yang berisi sumber radiasi (linacs) mengelilingi pasien untuk menghantarkan radiasi dari berbagai posisi Tiap terapi berlangsung lebih dari 2 jam

EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY PADA KANKER PARU JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL (KPKBSK)

Radioterapi pada KPKBSK bisa diberikan sebagai terapi tunggal, bersamaan dengan kemoterapi (kemoradiasi) atau sebagai terapi *ajuvant* dan *neoadjuvant* pada pembedahan. Radioterapi diberikan pada pasien stadium I dan II yang tidak bisa mentoleransi operasi atau tumor yang diderita termasuk golongan *unresectable* (stadium III dan IV), terapi profilaksis (misalnya pada ancaman terjadinya sindroma vena kava superior), atau terapi paliatif (misalnya untuk nyeri atau pencegahan fraktur patologis pada metastasis ke tulang). Dosis radiasi standar yang diberikan adalah sebesar 50-65 Gy selama lima sampai enam minggu pada pasien KPKBSK.^{20,21}

1. KPKBSK stadium I dan II

Penderita KPKBSK stadium I dan II dengan status tampilan >2 dan fungsi paru buruk, usia tua, dan menolak operasi dapat diberikan radioterapi dengan tujuan kuratif.³³ Radioterapi diberikan sebagai terapi

tunggal tanpa tambahan pemberian kemoterapi. Kemoterapi sebagai tambahan pada pemberian radioterapi tidak menunjukkan peningkatan ketahanan hidup (kesintasan) dan hasil terapi juga lebih buruk. Penderita dengan fungsi paru buruk memerlukan perencanaan radioterapi yang tepat. Batas terluar volume tumor yang akan diradiasi hanya menggunakan batas minimal yaitu sekitar 5 mm dari volume tumor. Dosis radioterapi dan volume area radiasi tergantung jaringan paru normal di sekitar tumor.²⁰

Wisnivesky dkk. pada tahun 2005 meneliti manfaat radioterapi terhadap pasien KPKBSK stadium I dan II yang menolak pembedahan atau tidak dapat menjalani pembedahan karena komorbid tertentu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa angka ketahanan hidup pasien KPKBSK yang mendapatkan radioterapi secara signifikan lebih baik bila dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan radioterapi, dengan nilai tengah pada stadium I adalah 21 bulan dibandingkan 14 bulan. Nilai tengah ketahanan hidup pada pasien KPKBSK stadium II yang

mendapatkan dan tidak mendapatkan radioterapi adalah 14 bulan berbanding sembilan bulan.²²

Penelitian selanjutnya oleh Rineer dkk. pada tahun 2010 terhadap 5908 pasien KPKBSK stadium I pasca reseksi sublobar yang 493 di antaranya diberikan EBRT didapatkan hasil bahwa pemberian EBRT secara signifikan memperburuk nilai tengah ketahanan terhadap penyakit bila dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan terapi lokoregional.² Baba dkk. pada tahun 2010 meneliti 124 pasien KPKBSK stadium I yang menjalani SBRT dengan dosis 44 Gy, 48 Gy, dan 52 Gy dalam empat fraksi pada tumor berdiameter <1,5 cm, 1,5-3 cm, dan lebih dari 3 cm. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kontrol lokal antara stadium IA dengan IB walaupun dengan ukuran tumor berbeda-beda.²³

Radioterapi pada KPKBSK stadium I dan II meliputi dosis total sebesar 6000-7000 cGy, dengan dosis sekitar 180-200 cGy setiap hari selama tujuh minggu. Keterlibatan limfonodi mediastinal tidak didapatkan pada KPKBSK stadium I dan II, sehingga hanya *Gross Tumor Volume* (GTV) dan limfonodi berdekatan yang mendapatkan radiasi.²⁴

2. KPKBSK stadium III

Lebih dari 33% pasien KPKBSK telah mengalami perluasan lokal atau mencapai stadium III pada saat terdiagnosis.²⁵ Terapi yang direkomendasikan oleh *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) meliputi kemoterapi *konkuren* dan radioterapi (kemoradiasi). Dosis pertama dari kemoterapi dan radioterapi diberikan pada hari yang sama. Berdasarkan pemilihan obatnya, kemoterapi diberikan pada interval bervariasi, sedangkan radioterapi diberikan

setiap hari. Dosis radioterapi yang diberikan apabila bersamaan dengan kemoterapi adalah sebesar 6000-6300 cGy dalam fraksi 180-200 cGy selama tujuh minggu.²⁴

Penelitian Govaert dkk. pada tahun 2012 bertujuan untuk menilai hasil terapi dan efek samping berupa toksisitas akut paru dan esofagus pada 68 pasien KPKBSK stadium III yang mendapatkan IMRT dengan ataupun tanpa kombinasi kemoterapi (sekuensial atau konkuren kemoterapi). Hasil penelitian menyebutkan bahwa IMRT merupakan teknik yang efektif dengan toksisitas akut masih dapat ditolerir, juga pada saat dikombinasikan dengan kemoterapi secara *sekuensial* ataupun *ber-samaan*.²⁶

3. KPKBSK stadium IV

Pada KPKBSK stadium IV telah terjadi penyebaran ke paru *kontralateral*, metastasis ke organ lain (hepar, otak, atau tulang), atau memproduksi cairan berisi sel kanker di dalam rongga pleura (efusi pleura ganas). Terapi utama KPKBSK stadium IV adalah kemoterapi, sementara pemberian radioterapi tidak akan menambah harapan hidup sehingga tidak digunakan secara rutin.²⁴

Radioterapi definitif tidak dapat diberikan pada pasien dengan efusi pleura ganas dan metastasis jauh. Gejala lokal yang ditimbulkan oleh KPKBSK primer maupun metastasis dapat dikurangi melalui pemberian EBRT dengan dosis dan fraksinasi bervariasi.²⁷ Pasien KPKBSK stadium IV dengan massa paru besar yang menyebabkan nyeri dada hebat dan sesak napas dapat diberikan radioterapi dengan dosis mulai dari 3000 cGy (diberikan sebanyak sepuluh kali terapi dengan fraksi 300 cGy selama dua minggu) sampai dengan 5000 cGy (diberikan sebanyak 20 kali terapi dengan fraksi 250 cGy selama empat minggu).²⁴

Metastasis ke otak didapatkan pada sepertiga pasien KPKBSK stadium IV. *External beam radiation therapy* dipilih pada metastasis otak cukup luas untuk memperkecil ukuran tumor dan mencegah makin meluasnya metastasis.²⁷ Penelitian Casanova dkk. pada tahun 2010 yang bertujuan menilai hasil akhir dari pemberian *booster* EBRT setelah pemberian *whole brain radiotherapy* (WBRT) pada pasien kanker paru dengan metastasis ke otak menunjukkan bahwa sebagian besar pasien tersebut mengalami progresivitas ekstrakranial.²⁸ Dosis radioterapi yang umum digunakan adalah 3000 cGy (sepuluh kali terapi dengan fraksi 300 cGy selama dua minggu). Pasien yang memiliki tiga buah lesi metastasis atau kurang, dengan diameter ≤ 3 cm, dapat dilakukan pembedahan untuk pengangkatan metastasis dan diikuti dengan radiasi seluruh otak atau pasien dapat menjalani SRS (*stereotactic radiosurgery*). Keuntungan dari SRS adalah dapat meminimalisir area otak yang terkena radiasi, tetapi dapat diikuti dengan munculnya metastasis otak baru di area yang tidak terkena radiasi.²⁴

EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY PADA KANKER PARU JENIS KARSINOMA SEL KECIL (KPKSK)

Kanker paru jenis karsinoma sel kecil meliputi 15-20% dari seluruh kasus kanker paru yang baru terdiagnosis, diperkirakan terdapat sekitar 33.380 kasus baru dan 23.600 kematian pada tahun 2010. Kanker paru jenis ini lebih agresif apabila dibandingkan dengan KPKBSK karena mampu berproliferasi lebih cepat, dengan angka ketahanan rata-rata lima tahun sebesar 5-6%.²⁹

Kanker paru jenis karsinoma sel kecil secara umum diklasifikasi-

kan menjadi *limited stage* dan *extensive stage* yang semuanya membutuhkan kemoterapi sistemik.³⁰ Hanya sejumlah 30% pasien *limited stage* dengan kelainan terbatas pada hemitoraks *ipsilateral* yang toleran terhadap radiasi. Terapi standar pada stadium ini menggunakan kemoterapi dan inisiasi dini dari radioterapi toraks untuk menurunkan progresivitas penyakit, diikuti dengan *Prophylactic Cranial Irradiation* (PCI) untuk pasien dengan respons baik. Pasien dengan *extensive stage* kelainannya melebihi dari hemitoraks *ipsilateral*, mediastinum, dan fossa supra-klavikular *ipsilateral* yang dapat mencakup adanya efusi pleura ganas atau efusi perikard atau metastasis paru *kontralateral* maupun ekstraparaks.^{30,31} Radioterapi pada *limited stage* paling baik diberikan *konkuren* dengan kemoterapi, sesegera mungkin setelah dimulainya terapi, dengan angka ketahanan hidup lima tahun sebesar 20% pada stadium ini. Dosis dan fraksinasi yang direkomendasikan adalah sebesar 45 Gy yang diberikan dua kali sehari dengan fraksi 1,5 Gy selama tiga minggu (hiperfraksinasi terakselerasi).³⁰

Radioterapi toraks dapat memperbaiki ketahanan hidup pasien dengan *limited stage*. Sebuah metaanalisis terhadap 2000 pasien menunjukkan bahwa radioterapi ini dapat mengurangi angka kegagalan terapi sebanyak 25-30%, dan didapatkan perbaikan pada angka ketahanan hidup dua tahun sebanyak 5-7% apabila dibandingkan dengan kemoterapi tanpa disertai radioterapi. Pemberian radioterapi toraks membutuhkan penilaian terhadap beberapa faktor yang meliputi waktu pemberian kemoterapi dan radioterapi (*konkuren* atau *sekuensial*), waktu pemberian radioterapi (awal atau akhir), volume dari sisi yang diradiasi (volume tumor

yang asli dibandingkan dengan penyusutannya), dosis radiasi, dan fraksinasi radioterapi.³⁰

Kemoradiasi *konkuren* yang diberikan secara dini direkomendasikan pada pasien KPKSK *limited stage* berdasarkan penelitian randomisasi. *National Comprehensive Cancer Network* merekomendasikan pemberian radioterapi secara *konkuren* dengan kemoterapi, dan radioterapi sebaiknya dimulai dalam satu atau dua siklus (kategori 1) pada dosis 1,5 Gy dua kali sehari sampai tercapai dosis total 45 Gy (kategori 1), atau 2 Gy sekali sehari sampai tercapai dosis total 60-70 Gy. Radiasi dengan 3D-CRT lebih disukai penggunaannya apabila tersedia, adapun IMRT dapat dipertimbangkan pada pasien-pasien tertentu.³¹

Sekitar 10-14% pasien KPKSK didapatkan adanya metastasis ke otak pada saat terdiagnosis pertama kali yang akan mempengaruhi angka ketahanan hidup.³² *Prophylactic cranial irradiation* terbukti efektif menurunkan kejadian metastasis ke otak, meskipun belum terbukti dapat meningkatkan angka ketahanan hidup.³⁰ Sekuel neurologis dapat muncul setelah dilakukan PCI, terutama yang menggunakan fraksi lebih besar dari 3 Gy dan/ atau pemberian PCI *konkuren* dengan kemoterapi sehingga PCI tidak direkomendasikan pada pasien dengan tampilan status yang buruk (3-4) atau gangguan fungsi mental. Jaringan saraf pusat tidak cukup sensitif terhadap efek kemoterapi karena adanya sawar darah-otak sehingga PCI telah lama digunakan untuk mengontrol metastasis mikroskopis ke otak pada terapi KPKSK. Sejumlah penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa PCI juga memperbaiki angka ketahanan hidup pada pasien dengan remisi

komplis secara klinis setelah terapi inisial, dengan dosis yang direkomendasikan adalah sebesar 25-30 Gy dalam 10-15 fraksi.³⁰

Prophylactic cranial irradiation direkomendasikan untuk pasien *limited stage* maupun *extensive stage* yang mencapai respons komplis atau parsial, dengan dosis total 25 Gy dalam sepuluh fraksi (2,5 Gy tiap fraksi) atau dosis total 30 Gy dalam 15 fraksi. Radioterapi ini sebaiknya tidak diberikan secara *konkuren* dengan kemoterapi sistemik karena peningkatan risiko neurotoksisitas. *Fatigue*, nyeri kepala, dan mual muntah merupakan efek toksik akut yang paling sering terjadi setelah PCI.³¹

PROSEDUR

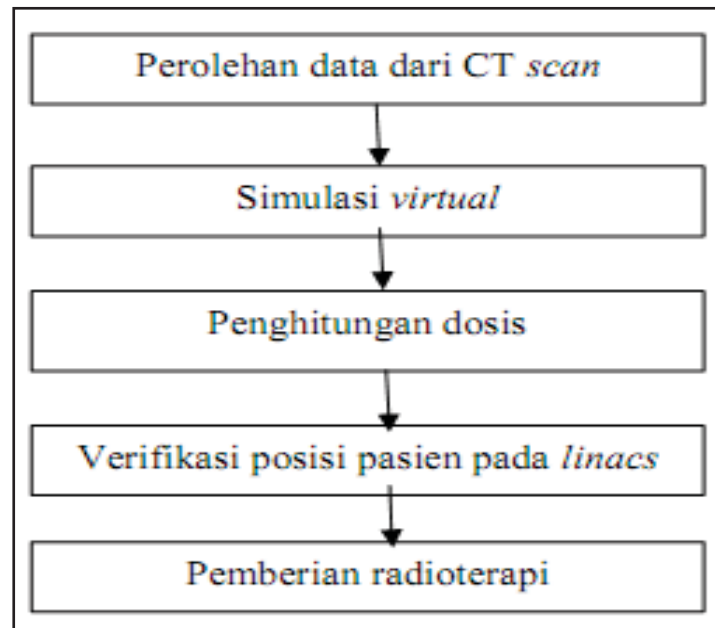
Pengaruh radioterapi didasarkan pada ketepatan penghantaran radiasi dosis tinggi pada lokasi tumor tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya, sehingga penempatan posisi pasien, pembatasan volume target dan penentuan area radiasi merupakan langkah-langkah penting dalam perencanaan proses radioterapi.³³

Simulasi

Simulasi merupakan suatu prosedur dimana seorang ahli onkologi radiasi dan teknisi simulasi (biasanya adalah seorang teknisi radioterapi/ RTT) memosisikan pasien dengan tepat selama terapi sehingga radiasi dipastikan tepat sasaran secara konsisten. Terdapat dua macam metode simulasi yaitu konvensional dan *virtual* yang akan melokalisasikan volume target dalam cara berbeda seperti terlihat pada Tabel 3.³⁴ Salah satu kemajuan teknologi radioterapi dalam 20 tahun terakhir adalah penggunaan CT atau stimulator *virtual* dengan alur kerja seperti terlihat pada Gambar 3.³³

Tabel 3. Perbandingan lokalisasi tumor antara simulasi konvensional dengan *virtual*³⁴

	Simulasi Konvensional	Simulasi Virtual
Penempatan pasien	Ruang berlasar	Ruang berlasar
Titik acuan	Penanda pada kulit	Penanda pada kulit
Lokalisasi	Fluoroskopi	CT scan
Isosentrik	Berasal dari skala simulator atau film	<i>Digitally reconstructed radiograph</i> (DRR) dari CT
Penentuan area radiasi	Berasal dari skala simulator atau film	<i>Virtual Sim</i>
Outline pasien	Manual/optikal/potongan tunggal pada CT simulator	Potongan aksial
Isosentrik dibandingkan titik acuan	Pergeseran pengukuran pada film	Penghitungan dari data <i>Virtual Sim</i>
Verifikasi terapi	Film polos	<i>Digitally reconstructed radiographs</i> (DRRs)

Gambar 3. Alur kerja EBRT³³

Pasien berbaring terlentang, biasanya dengan kedua lengan diletakkan di atas kepala sambil berpegangan pada alat khusus. Sebuah bantalan dapat diletakkan untuk membantu pasien berbaring pada posisi yang sama selama terapi. Penanda pada kulit yang dapat dicuci dan tato permanen berbentuk titik yang tidak lebih besar dari tahi lalat dibuat dan digaris menggunakan *pointer* laser untuk memastikan

pasien dapat berbaring pada posisi yang sama tiap harinya.²⁴ Pergerakan tumor dibatasi dengan cara menahan napas atau melalui *gating radiotherapy*. Penurunan volume tumor secara signifikan pada pemberian dosis melebihi 20 Gy dan dosis paru rata-rata telah dilaporkan pada pasien yang menahan napas saat inspirasi dalam selama sekitar 23 menit yang mungkin terlalu

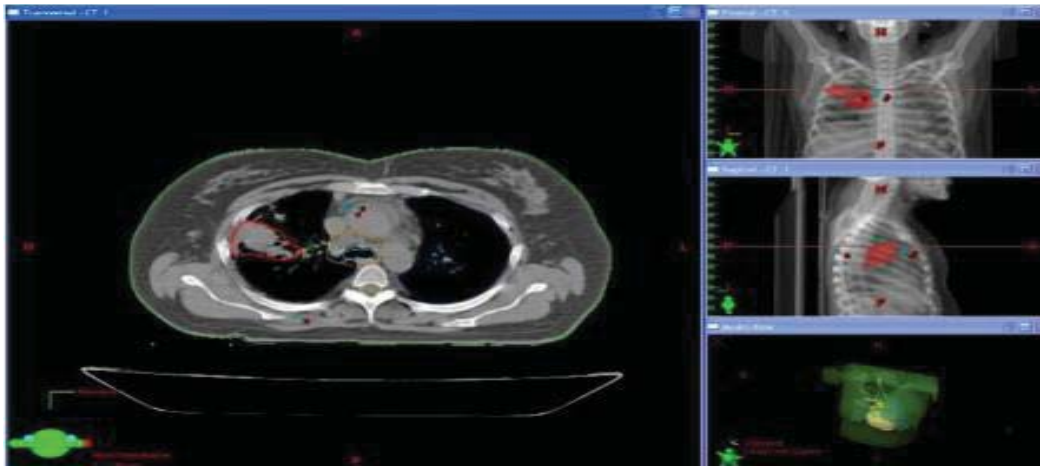
singkat untuk mendapatkan pencitraan yang tepat.³⁵

Computed tomography scan leher dan toraks pada posisi terapi disertai seluruh alat yang tidak bergerak. Pemeriksaan ini akan menghasilkan gambar tiga dimensi *digital virtual model* yang terkomputerisasi dari toraks dan organ dalam pasien.²⁴

Rencana Terapi

Rencana terapi berbasis CT scan atau tiga dimensi paling banyak digunakan akhir-akhir ini, dibuat

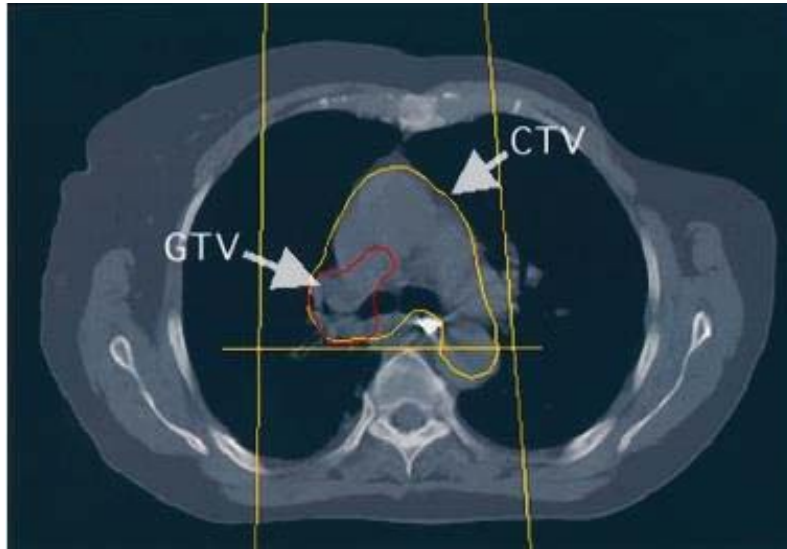
setelah selesai dilakukan simulasi yang pencitraan CT scan-nya dikirim secara elektronik ke komputer yang sudah dilengkapi dengan perangkat lunak perencanaan terapi.^{24,36} Potongan gambar CT scan diperlihatkan ulang, dan struktur anatomis (paru, jantung, dan korda spinalis) diberikan garis pembatas dengan warna berbeda. Gabungan dari potongan-potongan gambar dengan garis pembatas tersebut akan membentuk volume struktur anatomis seperti pada Gambar 4.



Gambar 4. Kontur organ normal dan GTV²⁴

Ahli onkologi radiasi selanjutnya akan menggambarkan bentuk asli tumor dan limfonodi yang terlibat. Volume bentuk tumor yang asli disebut sebagai GTV, biasanya diberikan tanda berupa garis merah.

Ahli dosimetri dan radiasi onkologi selanjutnya merancang pembatas atau area meliputi GTV dan keterlibatan limfonodi mediastinal setelah gambar tumor terlihat lebih jelas seperti pada Gambar 5.



Gambar 5. Rencana terapi berbasis tiga dimensi menggunakan perangkat lunak *Plan UNC* pada pasien KPKBSK lobus kanan bawah.³⁶

Keterangan gambar: *GTV= gross tumor volume, CTV= clinical target volume*

Metode untuk terapi kanker paru melibatkan dua area, yaitu area menghadap ke dada depan pasien (anteroposterior/ AP) dan area menghadap ke punggung pasien (posteroanterior/ PA). Pasien menjalani prosedur verifikasi dengan ditempatkan pada mesin *linacs* pada posisi sama seperti saat simulasi setelah rencana terapi selesai dibuat. Gambar radiografi diambil dan dilihat ulang untuk memastikan apakah gambar sesuai dengan pencitraan pada *CT scan* perencanaan dan konsisten dengan rencana terapi berbasis CT.²⁴

Terapi

Radioterapi biasanya dimulai sehari setelah verifikasi. Umumnya, radioterapi untuk pasien kanker paru diberikan setiap hari dari hari Senin sampai Jumat, tidak diberikan pada akhir pekan, selama sekitar tujuh minggu. Radioterapi diberikan dengan durasi lima sampai tujuh menit. Dosis radiasi yang diberikan untuk sebagian besar kanker paru berkisar antara 6000-7000 cGy, tergantung pada stadium dan diberikan atau tidak kemoterapi. Dosis yang dapat ditoleransi dengan

baik oleh pasien sekitar 180-200 cGy tiap terapi. Evaluasi dilakukan seminggu sekali untuk menilai ada tidaknya efek samping, sedangkan penilaian ketepatan target terapi dilakukan dengan pengambilan radiografi dan *CT scan* setiap lima kali terapi.²⁴

Efek Samping

Terapi radiasi dapat menimbulkan toksisitas dan efek samping terhadap organ target maupun organ di sekelilingnya. Toksisitas timbul pengaruh radiobiologi dan efek radiasi terhadap sel dan jaringan normal, dapat berupa efek akut atau lanjut.³⁷ Efek samping akut terjadi pada pasien radioterapi paru dengan atau tanpa kemoterapi yang meliputi beberapa gejala sebagai berikut:²⁴

1. Kemerahan dan iritasi pada kulit yang terkena radiasi.
2. Inflamasi esofagus (esofagitis) yang menyebabkan *heartburn* atau rasa tak nyaman di tenggorokan.
3. Iritasi paru yang menyebabkan batuk kering.
4. Perikarditis.

5. Sensasi seperti tersetrum di punggung bawah atau tungkai saat menekuk leher (*Lhermitte sign*).
6. Kelemahan umum.

Efek samping tersebut biasanya akan mengalami perbaikan dalam dua minggu setelah menyelesaikan radioterapi.²⁴

Efek samping sub akut terjadi dalam satu sampai enam bulan setelah menyelesaikan radioterapi, meliputi pneumonitis radiasi yang menimbulkan gejala berupa nyeri dada, demam, sesak, dan batuk nonproduktif.^{24,38} Pneumonitis radiasi jarang terjadi, terutama bila V20 (volume kedua paru yang menerima radiasi ≥ 2000 cGy) masih kurang dari 35%.²⁴ Efek samping ini timbul pada 5-30% pasien kanker paru yang diterapi radiasi. Gambaran radiologis pada fase awal adalah *ground glass opacity* atau konsolidasi pada daerah radiasi.^{19,38} Gambaran radiologis dari pneumonitis radiasi juga dapat berbentuk *opasitas* konsolidatif fokal atau noduler.³⁴ Pemeriksaan CT scan lebih sensitif untuk mendeteksi pneumonitis pada fase awal.¹⁹ Penatalaksanaan pneumonitis radiasi dengan memberikan kortikosteroid seperti prednison atau deksametason.²⁴

Efusi perikard atau tamponade merupakan efek samping sub akut lainnya yang dapat menyebabkan penekanan pada jantung, distensi vena leher, sesak napas, dan takikardi. Efusi perikard dapat mengalami perbaikan spontan, tetapi pada beberapa kasus membutuhkan tindakan evakuasi cairan atau diuretik.²⁴

Efek samping radiasi jangka panjang meliputi fibrosis paru, fibrosis dan striktur esofagus, perikarditis konstrikatif, serta kerusakan otot jantung dan pembuluh darah yang meningkatkan risiko gagal jantung dan serangan

jantung.²⁴ Faktor yang mempengaruhi derajat kerusakan paru antara lain adalah usia pasien, kemoterapi, teknik radiasi, luas area radiasi, dosis radiasi, dan fraksinasi dosis. Kerusakan paru jarang timbul pada dosis di bawah 20 Gy dan mulai sering timbul jika dosis yang diberikan melebihi 40 Gy. Kemoterapi seperti adriamisin dan bleomisin juga dapat memperberat fibrosis paru.³⁴ Efek samping ini jarang terjadi karena teknik radioterapi modern dapat memisahkan antara jaringan tumor dengan jaringan ataupun organ normal, selain itu sebagian besar pasien kanker paru meninggal sebelum didapatkan efek samping radioterapi jangka panjang.²⁴

KESIMPULAN

1. Radioterapi digunakan secara luas pada kanker paru, dapat bersifat kuratif atau paliatif tergantung pada derajat kanker paru.
2. *External Beam Radiation Therapy* merupakan jenis radioterapi yang paling sering digunakan pada kanker paru dengan sumber radiasi berasal dari mesin *linacs* dan difokuskan pada lokasi kanker.
3. *External Beam Radiation Therapy* pada KPKBSK bisa diberikan sebagai terapi tunggal, bersamaan dengan kemoterapi atau sebagai terapi *ajuvant* dan *neoajuvant* pada pembedahan.
4. *Prophylactic Cranial Irradiation* terbukti efektif menurunkan kejadian metastasis ke otak pada KPKSK.
5. Prosedur EBRT meliputi simulasi, perencanaan terapi, verifikasi, dan pemberian terapi radiasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. *Lung cancer:*

- epidemiology, etiology, and prevention.* Clin Chest Med. 2011;32:605-44.
2. Rineer J, Schreier D, Katsoulakis E, Nabhani T, Han P, Lange C, et al. *Survival following sublobar resection for early-stage non-small cell lung cancer with or without adjuvant external beam radiation therapy.* Chest. 2010;137(2):362-8.
 3. Vrdoljak E, Wojtukiewicz MZ, Pienkowski T, Bodoky G, Berzinec P, Finek J, et al. *Cancer epidemiology in central and south eastern european countries.* Croat Med J. 2011;52:478-87.
 4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia.* Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2011.
 5. American Lung Association. *Lung cancer.* [cited 2013 March 18]. Available from: <http://www.lungusa.org>.
 6. *National Comprehensive Cancer Network.* NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer version 2.2013. National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2013. p.39-47.
 7. Tyng CJ, Chojniak R, Pinto PNV, Borba MA, Bitencourt AGV, Fogaroli RC, et al. *Conformal radiotherapy for lung cancer: interobservers' variability in the definition of gross tumor volume between radiologist and radiotherapists.* Radiation Oncology. 2009;4(28):1-8.
 8. Rath GK. *Radiation therapy in the management of cancer.* [cited 2013 August 16]. Available from: <http://www.mohfw.nic.in/pg96to104.pdf>.
 9. American Cancer Society. *External beam radiation.* [cited 2013 March 16]. Available from: <http://www.cancer.org>.
 10. Gerber DE, Chan TA. *Recent advances in radiation therapy.* American Family Physicians. 2008;78:1254-62.
 11. Logan PM. *Thoracic manifestations of external beam radiotherapy.* American Journal of Roentgenology. 1998;171:569-77.
 12. Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB, Miller H. Principles of radiobiology. In: Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB, Miller H, editors. *Walter and Miller's Textbook of radiotherapy.* 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 1993. p. 253-64.
 13. National Council of Educational Research and Training. *Cell cycle and cell division.* [cited 2013 October 20]. Available from: http://www.ncert.nic.in/html/learning_basket/biology/cc%26cd.pdf.
 14. Steel GG. *The biological basis of radiotherapy.* [cited 2013 October 20]. Available from: http://www.oup.co.uk/pdf/0-19262926-3_4-2.pdf.
 15. National Collaborating Centre for Cancer. *The diagnosis and treatment of lung cancer (update).* Wales: NCCC; 2011.
 16. Effective Health Care Program. *Evidence-based practice center systematic review protocol: Local therapies for the treatment of stage I non-small cell lung cancer and endobronchial obstruction due to advanced lung tumors.* [cited 2013 April 15]. Available from: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov>.
 17. Agency for Healthcare Research and Quality. Technical brief no.1: *Particle beam radiation therapies for cancer.* [cited 2013 April 20]. Available from: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>.
 18. Yorke E, Gelblum D, Ford E. *Patient safety in external beam*

- radiation therapy. *American Journal of Roentgenology*. 2011;196(4):766-72.
19. Fernando S, Kong FM. 3-D conformal radiation therapy for lung cancer: potential side effects and management. [cited 2013 February 10]. Available from: <http://www.cancernews.com/data/article/268.asp>.
20. Komaki R. *Non surgical treatment of early stage and locally advanced non small cell lung cancer*. In: Rosella FV, Komaki R, Putnam JB, editors. Lung cancer. 1st ed. New York: Springer; 2003. p. 142-55.
21. Tyson LB. *Non-small cell lung cancer*. [cited 2013 May 9]. Available from: <http://www.cinjweb.umdnj.edu>.
22. Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, Iannuzzi M, McGinn T. *Radiation therapy for treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer*. *Chest*. 2005;128:1461-7.
23. Baba F, Shibamoto Y, Ogino H, Murata R, Sugie C, Iwata H, et al. *Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size*. *Radiation Oncology*. 2010;5(81):1-7.
24. Luh JY, Thomas CR. *Radiation therapy for non-small cell lung cancer*. In: Trepman E, Sandt L, Langhorne C, editors. Lung cancer choices. Caring Ambassadors Program; 2012. p. 45-58.
25. Gautschi O, Goldberg Z, Calhoun R, Gandara DR. *Multimodality therapy for stage III NSCLC: controversies, advances, and evolving approaches*. *Adv Stud Med*. 2006;6(48):265-75.
26. Govaert SLA, Troost EGC, Schuurbijs OCJ, de Geus-Oei LF, Termeer A, Span PN, et al. *Treatment outcome and toxicity of intensity-modulated (chemo) radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer patients*. *Radiation Oncology*. 2012;7(150):1-7.
27. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S, et al. *American society of clinical oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003*. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(2):330-51.
28. Casanova N, Mazouni Z, Bieri S, Combuscure C, Pica A, Weber DC. *Whole brain radiotherapy with a conformational external beam radiation boost for lung cancer patients with 1-3 brain metastasis: a multi institutional study*. *Radiation Oncology*. 2010;5(13):1-8.
29. American College of Radiology. *Radiation therapy for small-cell lung cancer*. [cited 2013 May 9]. Available from: <http://www.acr.org>.
30. Hayakawa K. *Radiation therapy in the treatment of lung cancer*. *JMAJ*. 2003;46(12):537-41.
31. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: small cell lung cancer version 1.2014*. National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2013.
32. Topkan E, Parlak C. *Radiation therapy in management of small-cell lung cancer*. [cited 2013 May 9]. Available from: <http://www.intechopen.com>.
33. Zimeras S. *Virtual simulation for radiotherapy treatment using CT medical data*. [cited 2013 August 21]. Available from: <http://www.mariecurie.org/annals/volume3/zimeras.pdf>.
34. Baker GR. *Localization: conventional and CT simulation*. *The British Journal of Radiology*. 2006;79:36-49.

35. Price A. *Lung cancer: state of the art radiotherapy for lung cancer*. Thorax. 2003;58:447-52.
36. Marks LB, Sibley G. *The rationale use of three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer*. Chest. 1999;116:539-45.
37. Jeremic B. Radiation therapy. *Hematology Oncology Clinics of North America*. 2004;18:1-12.
38. Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, Park KJ, Chung WK, Jeon SC, et al. *Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis*. Radiographics RSNA. 2004;24:985-96.