

Radiasi pada Metastasis Tulang

Fielda Djuita, Defrizal
 Staf Medik Fungsional Instalasi Radioterapi RS. Kanker "Dharmais"

ABSTRAK

Radioterapi masih merupakan standar baku untuk pengobatan paliatif pada metastasis tulang. Pada artikel ini kami akan menguraikan kembali tentang patofisiologi, diagnosis dan pengobatan metastasis tulang khususnya dari sudut pandang radioterapi. Kami juga menyajikan data dari instalasi radioterapi RS. Kanker "Dharmais" yang merupakan penelitian retrospektif terapi radiasi pada metastasis tulang dalam kurun waktu 2005–2006.

Kata kunci : metastasis tulang, patofisiologi, diagnosis, terapi radiasi.

ABSTRACT

Radiation therapy is still the gold standard for palliation therapy of bone metastases. In this article we want to review the pathophysiology, diagnosis and therapy of bone metastases particularly in radiotherapy point of view. We also present the data from radiotherapy installation "Dharmais" Cancer Center Hospital about retrospective study of radiation therapy for bone metastases in the period of 2005-2006.

Key Words : bone metastases, pathophysiology, diagnoses, radiation therapy.

PENDAHULUAN

Radiasi adalah salah satu pengobatan standar untuk penyakit kanker disamping pengobatan pembedahan dan kemoterapi. Pengobatan radiasi untuk negara berkembang umumnya termasuk Indonesia mendapat porsi yang sangat besar berkisar 60–70% dari keseluruhan pengobatan kanker. Pengobatan dengan radiasi dapat berperan pada tumor primer maupun sekunder atau metastasis yang pada kesempatan ini dibicarakan metastasis pada tulang.

Metastasis tulang terjadi pada 65-85% pasien-pasien dengan kanker payudara atau prostat.^{17,18} Penyakit yang terbanyak di Instalasi Radioterapi RS. Kanker "Dharmais" adalah kanker payudara, kemudian kanker leher rahim, karsinoma nasopharing, kanker paru-paru dan kanker thyroid. Pada tulisan ini dipaparkan patofisiologi dari metastasis pada tulang, diagnosis, terapi dan ilustrasi kasus-kasusnya di RS. Kanker "Dharmais", khususnya ditinjau dari sudut pandang onkologi radiasi.

PATOFISIOLOGI

Osteoklas berasal dari sel-sel prekursor pada monosit *macrophage lineage* sistem hemopoetik. Osteoklas diaktifkan untuk mereabsorpsi tulang dan kemudian mengalami apoptosis. Sitokin, hormon sistemik serta keadaan di sekitar tulang berperan dalam pembentukan osteoklas melalui produksi *macrophage colony-stimulating factor*

dan *receptor activator of nuclear- κ B ligand* (RANKL) oleh sel-sel stroma atau osteoblas. *Receptor Activator of Nuclear- κ B Ligand* (RANKL) kemudian dilepas oleh sel-sel T yang teraktifasi dan diekspresikan ke permukaan oleh osteoblas dan sel-sel stroma. Pembentukan osteoklas ini diinduksi oleh hormon paratiroid, *1,25-dihydroxyvitamin D3*, dan *prostaglandin* dengan meningkatkan ekspresi RANKL pada sel-sel stroma sumsum tulang dan osteoblas, jadi RANKL mengikat reseptor RANK pada precursor osteoklas dan menginduksi pembentukan osteoklas melalui *nuclear factor- κ B* dan *Jun N-terminal kinase pathway*. Osteoklas berfungsi mereabsorpsi tulang pada keadaan normal maupun keadaan patologis dengan mensekresi protease yang melarutkan matriks tulang, dan menghasilkan asam, yang melepaskan mineral tulang ke ruang ekstraseluler dibawah membran plasma osteoklas. Membran plasma ini berhadapan langsung dengan permukaan tulang. Perlekatan osteoklas dengan permukaan tulang sangat penting pada proses resorpsi tulang karena ada faktor-faktor yang dapat menghambat resorpsi tulang seperti *cathepsin k*.^{14,15}

Sedangkan osteoblas adalah sel-sel pembentuk tulang yang berasal dari sel-sel stem mesenkimal. Protein tulang, *platelet-derived growth factor*, *fibroblast growth factor*, dan *transforming growth factor B* merupakan faktor penting dalam menstimulasi pertumbuhan osteoblas dimana kemudian osteoblas menjadi osteosit.¹⁴

KORESPONDENSI

Dr. Fielda Djuita, Sp.Rad (K) Onk Rad Instalasi Radioterapi, RS. Kanker "Dharmais"
 Jl. Letjen S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta 11420
 E-mail: fielda2000@yahoo.com

Sel-sel kanker bermigrasi ke lingkungan mikro tulang-tulang, menyebabkan terjadinya aktifitas osteoclast meresorpsi mineral-mineral tulang sehingga terjadi destruksi cortex tulang. Terjadinya metastasis pada tulang karena penyebaran hemotogen.^{2,6,8,10}

Sistem vena pada *pleksus paravertebral Batson*³, merupakan jalan utama penyebaran sel-sel tumor ke tulang.^{6,15,3} Oleh karena tulang tidak memiliki saluran limfe.⁹ Selain itu dinding arteri tidak memungkinkan di penetrasi tumor, kecuali terjadi infeksi lebih dulu.¹⁶ Tumor-tumor ganas kepala dan leher, payudara, ginjal dan kelenjar adrenal kiri memiliki hubungan dengan sistem vena vertebra sehingga metastasis tulang dari tumor-tumor ini dapat terjadi sepanjang vena ini tanpa melalui sistem porta, paru atau vena cava.^{16,3}

DIAGNOSIS

Diagnosis metastasis tulang dapat secara klinis, laboratorium maupun radio imaging. Diagnosis pasti tentu saja secara histopatologis tetapi hal ini jarang dilakukan, hanya pada lesi metastasis di tulang yang lesi primernya tidak diketahui hal ini perlu dilakukan. Menurut NCCN 2006 version 1:9 Bila terdapat kelainan radiografi pada tulang yang tanpa nyeri pada pasien < 40 tahun, maka pasien harus dirujuk ke dokter onkologi orthopedik untuk dibiopsi. Pada pasien usia > 40 tahun harus di *work up*, karena ada kemungkinan suatu metastase tulang; bone scan, thorax foto, CT scan abdomen pelvis, PSA dan mammografi harus dikerjakan. Bila ditemukan lesi primer terapi selanjutnya sesuai lesi primer.

Secara klinis keluhan utama biasanya adalah nyeri. Pada keadaan lebih lanjut dapat dijumpai gangguan neurologi dan tanda-tanda fraktur / dislokasi tergantung dari lokasi metastasisnya. Secara laboratorium dapat ditemukan peningkatan *alkalin phosphatase*, *calcium* darah dan LDH dan hal ini tidak spesifik.

Pada pemeriksaan radio imaging umumnya yang rutin dilakukan adalah pemeriksaan *Bone Scanning* atau skintigrafia planar yang menggunakan radio farmaka dan foto *X-ray / Bone Survey*. Hal ini telah menjadi standar baku karena pemeriksaan skintigrafia tulang saja tidak spesifik sehingga para ahli diagnostik menciptakan alat-alat skintigrafia yang lebih canggih seperti *Single photon emission computed tomography* (SPECT).¹⁶ Selain itu juga ada hybrid camera yang menggabungkan *dual-head SPECT camera* dengan CT scan radiasi rendah yang dikenal dengan nama *transmission emission tomography*. Karena dosis radiasi CT scannya rendah maka morfologi yang ditampilkan kurang baik.¹² karena itu diciptakan SPECT-guided CT yang morfologinya lebih baik. Romer et al menemukan bahwa 92% lesi ditulang aksial dapat ditetapkan sebagai suatu lesi ganas dengan memakai SPECT/CT dibanding dengan SPECT saja sehingga diagnosis lebih cepat.¹² Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan: *Myelography*, CT Scan, MRI sesuai dengan kebutuhannya.

PENGobatan

Terapi radiasi pada metastasis tulang bersifat paliatif dan vital untuk pasien-pasien kanker dengan nyeri tulang. Tergantung dari asal tumor primernya, lebih dari tiga per empat jumlah pasien nyerinya bisa hilang dengan radiasi. Derajat hilangnya nyeri tidak tergantung dari tumor primer atau histologinya, tetapi lama hilangnya nyeri lebih lambat pada tumor yang proliferasinya lambat seperti buli-buli, ginjal, thyroid, dan prostat.⁴

Tujuan pengobatan radiasi pada metastasis tulang adalah menghilangkan nyeri, mencegah fraktur dan mencegah terjadinya gangguan neurologis dan goal akhirnya adalah pasien tetap dapat ambulatori.

Saat yang tepat pemberian radiasi dapat mencegah fraktur patologis. Bila telah terjadi fraktur, maka tentu saja harus difiksasi dulu karena nyeri yang diakibatkan mekanik / tulangnya dislokasi tak akan bisa sembuh dengan radiasi.⁴ Radiasi dapat diberikan dengan eksternal radiasi maupun internal. Pengobatan dengan radiasi eksternal diberikan pada daerah metastasis dengan dosis bervariasi antara 8 - 50 Gy tergantung dari jumlah fraksi yang digunakan, biasanya antara 2 - 8 Gy per fraksinya. Bila lebih dari 4 - 5 corpus vertebra yang diradiasi sebaiknya dosis 10 x 3 Gy, bila lebih pendek dosis dapat 7 x 4 Gy. Pada pasien-pasien dengan jangka kemungkinan hidup singkat, dapat diberikan dosis tunggal 8 Gy (4) . Penelitian di Royal Marsden Hospital, secara prospektif *random trial* antara dosis tunggal 8 Gy dan 10 x 3 Gy pada 288 pasien, ternyata hasilnya sama antara dosis tunggal dan dosis multipel dalam hal hilangnya rasa nyeri, tetapi rasa nyeri lebih cepat kambuh pada yang dosis tunggal, lama hilang nyerinya lebih singkat.⁴

Pada pasien dengan lesi multipel dapat diberikan radiasi *hemibody* / setengah badan. Juga saat ini di RS. Kanker "Dharmais" pada lesi multipel dapat digunakan radiasi internal dengan pemakaian radio farmaka samarium.^{15,3}

Pemeriksaan *bone scan* secara berkala pada pasien-pasien tanpa gejala biasa dilakukan pada pasien-pasien *follow up*, tidak dianjurkan memberikan radiasi pada pasien-pasien yang tanpa gejala karena tujuan pengobatan paliatif adalah menghilangkan gejala. Tetapi ada pengecualian yaitu pada daerah *trochanter* atau leher femur (*weight bearing bone*).⁵

Kemungkinan fraktur patologis tergantung dari luasnya lingkaran kortek tulang yang hilang. Kalau dari foto lateral hilang •bd kortek pada penampang antero posterior, kemungkinan fraktur 2 dari 3 kasus. Kalau kurang dari •bd maka kemungkinan fraktur 1 dari 5 kasus. Pada pasien-pasien yang tak terdapat kerusakan kortek yang luas, tetapi ada lesi yang panjangnya lebih dari 3 cm pada tulang panjang harus diberi fiksasi baik eksternal maupun internal walaupun lesi tak nyeri atau pasien pakai brace dan kursi roda. Pasien-pasien dengan protesa yang dimasukkan dalam tulang / methylmetacrylate (bone sement) tidak perlu radiasi pasca operasi bila tumor tidak menghancurkan tulang atau jaringan lunak sekitarnya.

Tetapi radiasi pasca operasi harus diberikan pada lesi metastase soliter dengan fraktur pada pasien-pasien dengan tumor primernya berasal dari sel-sel yang proliferasinya tinggi, harus diberi radiasi pasca operasi, dimana dosis harus dikurangi 20% oleh karena ada penyerapan sinar oleh bahan *bone cement*.⁵

Lovey G et al: Dari Borttrop Radiotherapy Institute Germany, melakukan *vertebroplasty percutan* dengan tuntunan CT scan dan diberi radiasi eksternal. Dosis yang diberikan 10 x 3 Gy atau 20 x 2 Gy. Target volume diukur dengan *planning* komputer. Radiasi diberikan dengan *Linear Accelerator 6 MV*. *Follow up* dalam 6 bulan. Hasilnya adalah sebagai berikut; 19,4% ada *cement leakage intervertebral* atau ke plexus vena, tanpa gejala. Tak ada kompresi fraktur selama *follow up*. Radiasi dilakukan pada semua pasien. Sakit berkurang rata-rata 2 tingkat (skala 0-6).⁶

Selain itu pemberian *bisphosphonate* juga perlu karena merupakan suatu penghambat aktifitas osteoklas yang potensial, dimana *bisphosphonate* menurunkan gejala nyeri dan komplikasi fraktur patologis.¹⁸ Hal ini juga didukung oleh Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L; dimana ASCO merekomendasikan pengobatan dengan *bisphosphonate* pada pasien keganasan dengan hasil *bone scan* abnormal dan foto polos atau CT/MRI tulang abnormal; sedangkan bila lesi pada tulang tak terlihat pada foto polos atau CT/MRI maka tak direkomendasikan pemberian *bisphosphonate*.^{18,1} Meskipun lesi yang terlihat pada skintigrafi planar dapat terjadi 2-18 bulan lebih awal dari pada foto polos tulang.¹¹

METODE PENELITIAN

Dilakukan penelitian retrospektif terhadap pasien-pasien metastasis tulang yang datang ke Instalasi Radioterapi Rumah Sakit Kanker "Dharmais" selama kurun waktu 2005- 2006.

Pada kasus metastasis tulang ini ditelusuri dari status rekam medis dan dilihat diagnosis primernya. Diagnosis ditegakkan dari pemeriksaan *bone scan* dan foto polos. Pada kasus-kasus yang meragukan dilakukan pemeriksaan MRI terutama pada tulang belakang. Dosis radiasi diberikan 10 X 3 Gy pada lesi yang tidak luas dan 15 X 2,5 Gy atau 20 X 2 Gy pada lesi yang lebih luas. Dilihat catatan hilangnya rasa nyeri.

HASIL

Didapatkan 47 pasien metastasis tulang pada tahun 2005 dan 133 pasien pada tahun 2006, jumlah 180 pasien. Dimana yang terbanyak berasal dari Kanker Payudara 127 pasien, paru-paru 16 pasien, prostat 14 pasien, nasopharing 9 pasien, selanjutnya kanker tiroid 8 pasien dan kanker leher rahim 4. Lesi terbanyak pada vertebra 153 pasien, kemudian pelvis 21 pasien dan tulang-tulang panjang 13 pasien. (tabel 1)

Tabel 1. Metastasis Tulang Berdasarkan asal Tumor Primer tahun 2005-2006

TUMOR PRIMER	METASTASIS TULANG (pasien)
Payudara	127
Kelenjar Prostat	16
Paru-paru	14
Nasopharing	9
Thyroid	8
Kanker leher rahim	4
LMNH	2
Lain-lain	7

Dari 127 pasien kanker payudara tersebut terdapat 2 pasien laki-laki. Rata-rata hilangnya nyeri setelah 5 kali radiasi. Bila diteliti lagi pada pasien-pasien yang diradiasi dengan dosis 10 X 3Gy hilangnya rasa sakit lebih cepat dari yang diberi dosis 15 X 2,5Gy atau 20 X 2Gy Pada kasus kanker prostat hilangnya nyeri 6 pasien pada 5 kali radiasi sedangkan 10 pasien setelah radiasi selesai. Pada pasien kanker paru-paru hilangnya nyeri juga pada 5 kali radiasi, demikian pula pada kasus-kasus kanker nasopharing, tiroid. Pada 1 kasus kanker leher rahim nyeri masih ada setelah radiasi selesai dan baru hilang setelah 1 bulan. Dari kasus LMNH yang metastasis ke tulang belakang, keduanya telah difiksasi interna terlebih dulu tetapi nyerinya tidak hilang dan baru hilang setelah radiasi ke 7 kali dimana dosis pada pasien ini 10 X 3 Gy.

Contoh kasus/ gambar tulang belakang sebelum radiasi dan sesudah 2 bulah pasca radiasi.



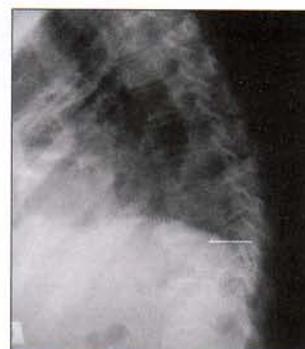
Gambar 1. Sebelum Radiasi



Gambar 2. 2 Bulan Setelah Radiasi



Gambar 3. Sebelum Radiasi



Gambar 4. 2 Bulan Setelah Radiasi



Gambar 5. Sebelum Radiasi



Gambar 6. 2 Bulan Setelah Radiasi

DISKUSI

Delapan puluh persen metastasis tulang berasal dari 4 jenis kanker, yaitu: kanker payudara, kanker paru, kanker kelenjar prostat dan kanker tiroid. Sisanya dari jenis kanker lainnya yang cukup jarang ditemukan. Lokasi tulang yang paling sering terkena adalah tulang-tulang vertebral kemudian tulang-tulang pelvis.¹⁸

Pada penelitian di Instalasi Radioterapi Rumah Sakit Kanker yang terbanyak adalah metastasis dari kanker payudara dan lesi terbanyak di vertebra hal ini sesuai dengan kepustakaan, seperti pernyataan Edwards bahwa vertebra thorakal yang tersering terlibat 59%, lumbal 16%, cervical 15% dan sacral 10%.² Setelah itu diikuti oleh metastasis kanker paru-paru, nasopharing dan tiroid.

Terapi radiasi bersifat paliatif, dosis dan fraksi penyinaran tergantung dari luas dan volume lapangan yang akan diradiasi agar tidak terjadi gangguan terhadap darah tepi pasien seperti kita ketahui tulang-tulang vertebra maupun tulang-tulang panjang dan pipih adalah tempat pembuatan darah. Terapi radiasi pada metastase tulang termasuk kasus emergensi berarti harus dilakukan secepatnya, terutama pada daerah vertebra jangan sampai terjadi kelumpuhan.

Mengenai hilangnya rasa nyeri rata-rata setelah 5 kali radiasi. Pada kanker prostat hilangnya nyeri lebih lambat bila dibandingkan dengan kasus-kasus kanker payudara hal ini sesuai dengan kepustakaan dimana tingkat proliferasi sel prostat lebih lambat dari sel-sel kanker payudara.⁴ Pada kasus LMNH walaupun telah dilakukan fiksasi interna tetapi nyerinya tidak hilang dan pasien dirujuk untuk radiasi, pada kasus ini nyeri menghilang setelah 5 kali radiasi dan pada 1 kasus setelah 7 kali radiasi. Pada *follow up* terapi setelah radiasi selain dengan bone scan harus juga dilakukan foto polos oleh karena untuk melihat perbaikan tulangnya karena *bone scan* juga positif pada lesi-lesi yang aktif pembentukan tulang baru.

KESIMPULAN

Telah dibicarakan pengobatan radioterapi pada metastasis tulang dimana radiasi bertujuan agar pasien terbebas dari nyeri, ancaman fraktur dan gangguan neurologis. Radiasi dapat diberikan secara eksterna maupun interna dengan radiofarmaka. Dosis radiasi

bervariasi tergantung dari jumlah fraksi yang diberikan maupun volume daerah tulang yang diradiasi.

Walaupun terapi radiasi bersifat paliatif tetapi pelaksanaan radiasi harus baik dengan dosis yang homogen agar didapatkan hasil yang baik.

Pemberian *bisphosphonate* juga perlu karena merupakan suatu penghambat aktifitas osteoklas yang potensial, dimana *bisphosphonate* menurunkan gejala nyeri dan komplikasi dimana hal ini juga direkomendasikan oleh ASCO. Pada pengamatan kasus-kasus metastasis tulang rata-rata hilangnya nyeri setelah 5 kali radiasi dan hilangnya nyeri lebih cepat pada yang dosisnya 10 X 3 Gy. Pada kanker prostat nyeri hilang lebih lama hal ini agaknya sesuai dengan kepustakaan yang berhubungan dengan proliferasi sel. Tentunya penelitian secara prospektif perlu dilakukan untuk kasus-kasus metastasis tulang pada orang Indonesia.

KEPUSTAKAAN

- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L. American society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: The role of Bisphosphonate in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2002 .p 3719-36.
- Edward Michael and Wilson Charles B. The Diagnosis and Management of Spinal Cord Compresion; Principles of Cancer Treatment. Chapter 23. United State of America. Mc Graw-Hill Inc. 1982. p 244-45.
- Elgazzar AH, Shehab D Musculoskeletal System. Dalam:Elgazzar AH, editor. The Pathophysiologic basis of nuclear medicine. 2nd ed. Berlin: Springer-verlag.2006. p 132-5,192-8.
- Han LJ, AU-Yong TK, Tong WCM, Chu KS, Szeto LT, Wong CP. Comparison of bone single-photon emission tomography and planar imaging in the detection of vertebral metastases in patient with back pain. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: p 635-8
- Kagan Robert A; Bone Metastases ; Radiotherapeutic Management of The Patients for Palliation; Principles and Practice of Radiation Oncology. Chapter 74; Philadelphia. JB Lippincott Company 1987, p 1278-80.
- Lovey G et all : Percutaneous Vertebroplasty in Combination with eksternal Beam Radiotherapy for Vertebral Metastases; Radiotherapy Oncology. ESTRO 23 Annual Meeting. Amsterdam.The Netherlands,Oct 2004.
- Moss' Radiation Oncology. Rationale, Technique, Result: Musculoskeletal System. 7thed. St Louis Missouri. Mosby year Book, Inc. 1994, p 846 -8.
- Morgan-Parker JH. Metastases: mechanisms, pathways, and cascades. *AJR* 1995; 164: p 1075-82.
- National Comprehensive Cancer Network; Bone Cancer, version 1, 2006.
- LD Rybak, D L Rosenthal. Radiological Imaging for The Diagnosis of Bone Metastases. *QJ Nucl Med@001*; 45: p 53-65.

11. Love C Din AS Tomas MB, Kalapparambath TP, Palestro CJ. Radionuclide bone imaging: an illustration review. *Radiographics* 2003; 23: p 341-58.
12. Romer W, Nomayr A, Uder M, Bautz W, Kuwert T. SPECT-guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients. *J Nucl Med* 2006; 47: p 1102-6.
13. Roodman GD. Mechanism of bone metastases. *N Engl J Med* 2004; 350: p 1655-64.
14. Roodman GD. Biology of osteoclast activation in cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: p 3562-71.
15. Resnick D, Niwayama G Skeletal metastases. In: Resnick D, Niwayama G, editors. *Diagnosis of Bone and Joint disorders*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1988, p 3998-4000.
16. Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, De Deckere E, Bombardieri E. Bone Scintigraphy and The added value of SPECT (single photon emission tomograph) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med* 2001; 45: p 27-37.
17. Vogel Charles L, et al Safety and Pain Palliation of Zoledromic Acid in Parients with Breast Cancer, Prostat Cancer, or Multiple Myoloma Who Previous Receives Bisphosphonate Therapy. *The Oncologist* 9; 2004; p 687-89.
18. Waller Alexander & Caroline Nancy L; *Bone Metastases; Handbook of Palliative Care in Cancer*. Second Edition. United State of America. Butterworth Heinemann. 2000. p 353-59.