



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Tinjauan Pustaka

### STANDAR PENGOBATAN GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Isnaniah Hasan, Sri Mutya Sekarutami

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

#### Abstrak / Abstract

#### Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Mei 2014
- Disetujui Mei 2014

Alamat Korespondensi:

dr. Isnaniah Hasan

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

E mail: hasanisnaniah@gmail.com

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

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

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

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

Hak Cipta ©2014 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

#### Pendahuluan

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

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

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

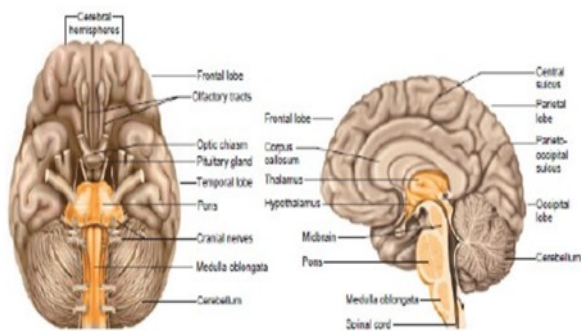
#### Epidemiologi

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

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

## Anatomi

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



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

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

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

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

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

## Histopatologi

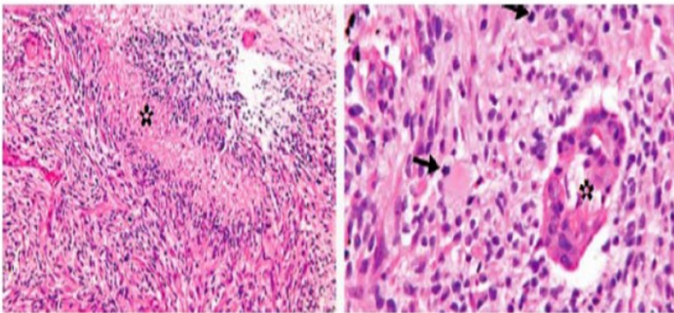
Sel sel neuron pada sistem saraf pusat/SSP terdiri dari empat jenis sel glia yang menyusun volume jaringan otak dari seperempat hingga seperdua bagian. Ke-empat sel tersebut yaitu astrosit, oligodendrosit, mikroglial, dan sel ependymal.<sup>9</sup> Astrosit adalah sel berbentuk seperti bintang dan menjadi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

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

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

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

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



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

## Diagnosis

### 1. Gejala Klinis

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

### 2. Pemeriksaan Pencitraan

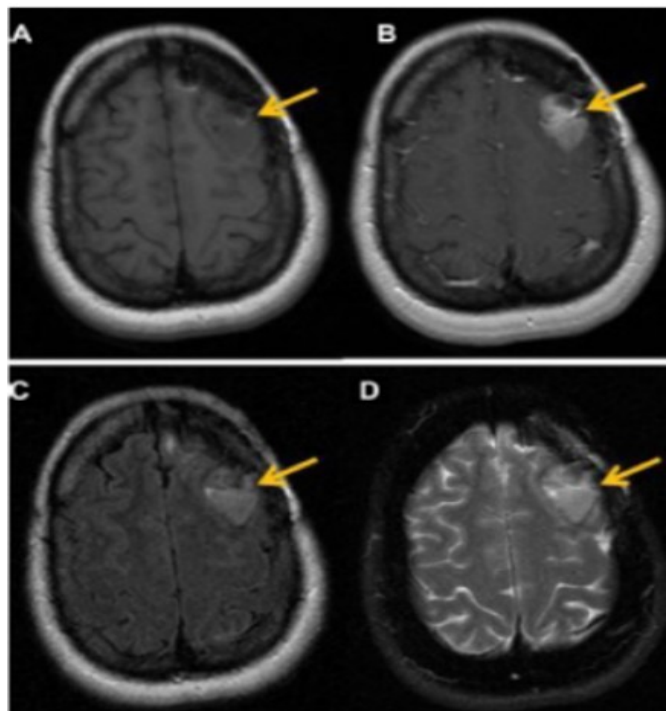
#### a). CT Scan

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

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

#### b). MRI

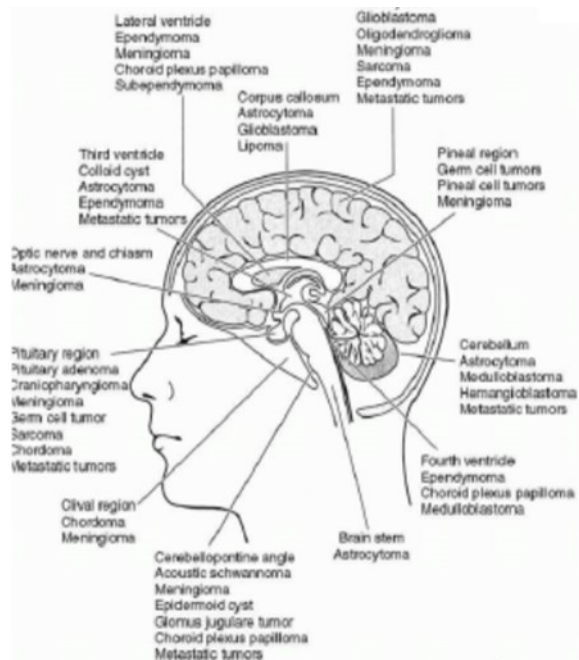
MRI adalah pemeriksaan baku emas untuk tumor otak. MRI menggunakan sekuens T1, T2 *weighted*, FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) dan T1 kontras. Gambaran MRI *Glioblastoma* ditandai oleh edema vasogenik dan *ring enhancement* mengelilingi daerah nekrosis sentral. *Ring enhancement* terlihat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



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

## Diagnosis Banding

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



Gambar 4. Distribusi tumor SSP menurut lokasi.

Tabel 2. Distribusi tumor SSP menurut usia

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

## Prognosis

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

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

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

## Prinsip Umum Tatalaksana GBM

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

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

## Pembedahan

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

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

## Radioterapi

### 1. Volume Target

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

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

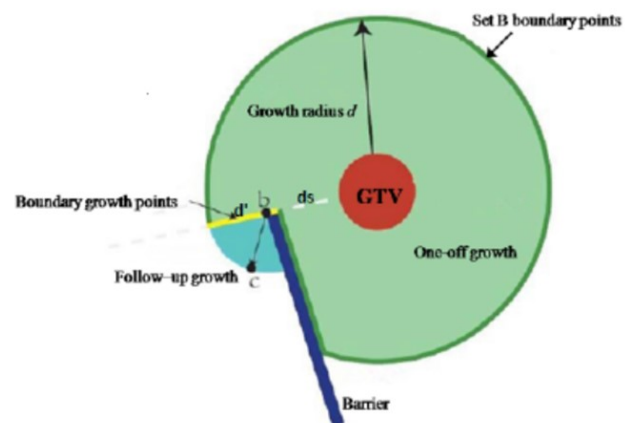
*European Organisation of Research and Treatment of Cancer Recommends (EORTC)* hanya menggunakan teknik 1 fase dengan 60 Gy, 2 Gy perfraksi. GTV adalah daerah yang *enhancement* (tanpa edema) pada T1 kontras berdasarkan CT/MRI pre operasi. CTV adalah GTV ditambah margin 2 cm (maksimal 3 cm) namun margin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

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

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

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

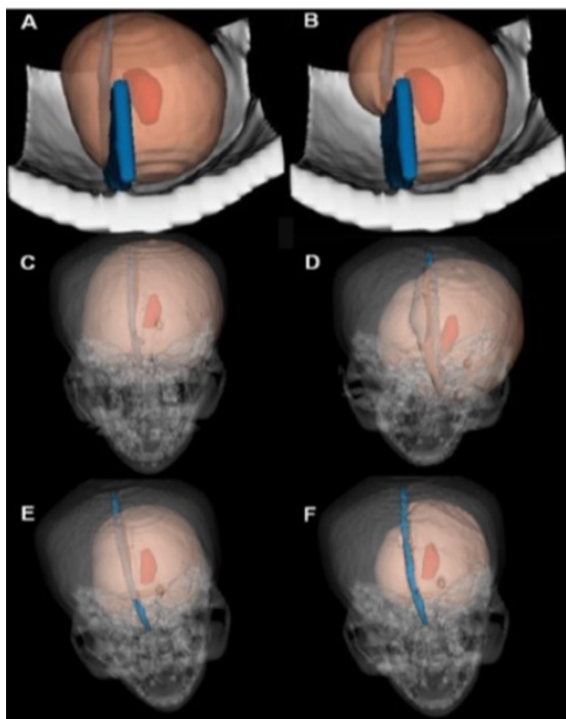
Pembuatan CTV yang dilakukan saat ini, seperti yang dijelaskan sebelumnya yaitu menambahkan margin 2 atau 3 cm dari GTV tanpa memperhitungkan barrier alami. Teknik ini disebut pula sebagai perhitungan jarak Euclidean sehingga CTV yang terbentuk akan membentuk volume seperti bola. Padahal kita mengetahui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



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

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

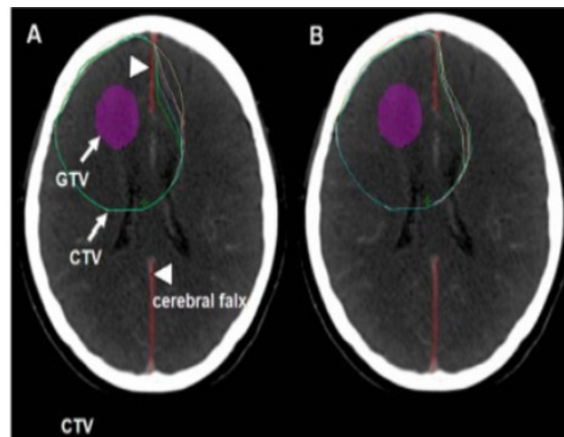
CTV yang dibuat dengan menambahkan margin dari GTV, ditandai sebagai (*growth radius d*) kita sebut saja *d*. daerah di luar *d* bukan target volume. Daerah yang jaraknya lebih pendek dari *d*, maka perlu dinilai, apakah daerah tersebut berpotongan dengan barrier atau tidak. Jika berpotongan dengan barrier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



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

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

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



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

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

## 2. Dosis Radioterapi

### a). Dosis Konvensional

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

### b). Hipofraksinasi

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

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

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

### c). Hiperfraksinasi

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

## 3. Teknik Radiasi

### a). 3DCRT dan IMRT

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

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

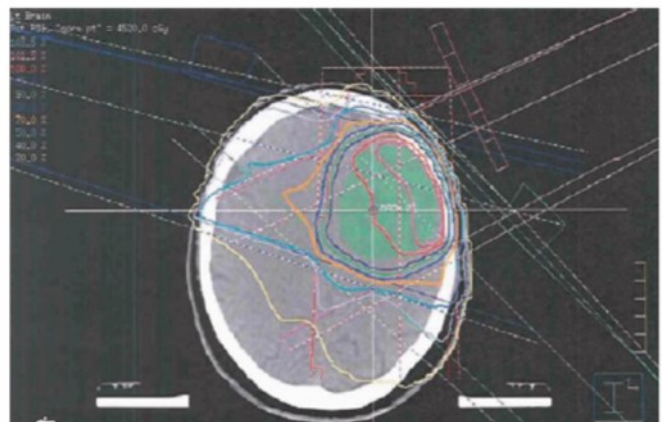
Dosis level	IMRT(%)	3D-CRT(%)	DIFFERENCE(%)	p-value
V5	74.42	80.63	-6.20	0.04
V10	60.67	73.45	-12.73	<0.01
V15	45.36	61.91	-16.55	<0.01
V20	36.59	50.87	-14.28	<0.01
V25	30.11	40.92	-10.81	<0.01
V30	24.31	32.77	-8.46	<0.01
V35	19.99	26.76	-6.77	<0.01
V40	15.86	22.08	-6.22	0.01
V45	12.42	18.66	-6.25	0.01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

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

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

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

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



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

### b). Stereotactic Radiosurgery (SRS)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4. Toleransi Jaringan Sehat

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

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



Tabel 4. Dosis toleransi jaringan sehat.

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

\*Not recommended unless on clinical trial

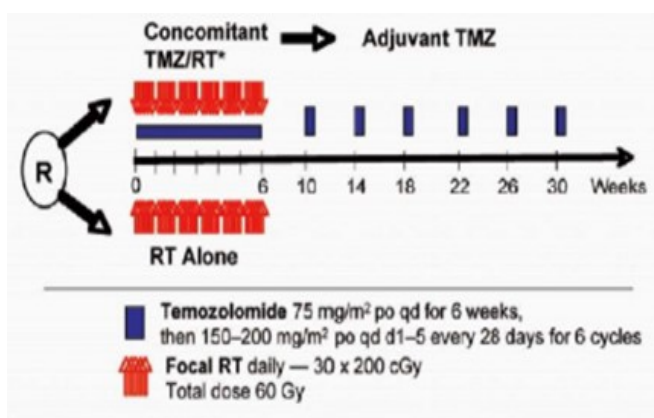
†For poor performance status and/or elderly patients

## Kemoterapi

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

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

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

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

## Kortikosteroid

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

## DAFTAR PUSTAKA

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

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