



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Tinjauan Pustaka

# PRINSIP UMUM PENATALAKSANAAN REIRADIASI

Novita Ariani, H.M. Djakaria

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

## Abstrak / Abstract

### Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Juni 2013
- Disetujui Juli 2013

Alamat Korespondensi:

Dr. Novita Aryani  
Departemen Radioterapi RSUPN  
Dr. Cipto Mangunkusumo,  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Indonesia, Jakarta  
E mail:  
novita\_dr@yahoo.com

Penatalaksanaan reiradiasi merupakan salah satu pilihan terapi yang cukup baik pada kasus keganasan rekuren. Namun, banyak hal mendasar yang harus dijadikan pertimbangan sebelum memutuskan untuk melakukan reiradiasi; berkaitan dengan efektivitas, kualitas hidup pasien, serta kemungkinan efek samping pada jaringan normal. Berbagai literatur memberikan hasil yang bervariasi terhadap efektivitas reiradiasi, tetapi secara umum menyebutkan bahwa reiradiasi mampu laksana pada berbagai keganasan rekuren dengan efek samping jaringan sehat yang bisa ditoleransi. Makalah ini menjelaskan prinsip-prinsip umum yang menjadi pertimbangan sebelum dilakukan reiradiasi.

**Kata kunci:** Reiradiasi, prinsip-prinsip umum, keganasan rekuren.

*Reirradiation was one of the treatment choices, promising good result, for patients with recurrent malignancies. However, there were plenty of factors that must be taken into consideration before deciding to reirradiate the patient. These factors were related to effectivity, patient's quality of life, and the probability of acquiring side effects on normal tissue. Many literatures showed variation on the effectivity of reirradiation in recurrent malignancies. In general, reirradiation was deemed feasible in some recurrent malignancies with tolerable side effect on normal tissues. This article provides general principles that must be considered before reirradiation.*

**Keywords :** Reirradiation, general principles, recurrent malignancies.

Hak cipta ©2013 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

## Pendahuluan

Perkembangan pengobatan penyakit keganasan saat ini telah meningkatkan angka kesintasan hidup pasien-pasien kanker. Meski demikian, masih ada pasien kanker yang telah menjalani terapi dan remisi komplis tetapi menderita kekambuhan, baik lokal maupun penyebaran yang jauh. Secara umum, penyakit keganasan sangat berisiko untuk kambuh. Berbagai laporan kasus dalam jurnal-jurnal ilmiah menyatakan bahwa pada keadaan tertentu bisa dilakukan pemberian radiasi ulang (reiradiasi) pada pasien-pasien kanker yang mengalami kekambuhan.<sup>1,2,3,6</sup>

Dalam praktek klinik masih banyak pertanyaan dan kontroversi mengenai keputusan untuk melakukan reirradiasi.<sup>2,3,5,10,15</sup> Tulisan ini bertujuan untuk menjelaskan berbagai hal yang terkait dengan keputusan untuk melakukan reirradiasi pada kekambuhan (rekurensi) keganasan tertentu, bagaimana hasil yang telah didapatkan pada literatur, serta bagaimana efektivitas dan toksisitas yang terjadi akibat pemberian radiasi ulang ini. Penggunaan radiasi kembali pada kasus-kasus kambuh perlu mempertimbangkan berbagai hal terkait dengan

efektivitas radiasi untuk bisa membunuh sel-sel kanker, melindungi jaringan sehat disekitarnya dari efek samping radiasi yang bisa saja semakin berat karena sudah ada pemberian radiasi sebelumnya. Untuk itu, diperlukan pengetahuan radiofisika serta radiobiologi mengenai bagaimana reiradiasi dapat dioptimalkan untuk mencapai tujuan terapi dan meningkatkan kualitas hidup pasien-pasien kanker yang mengalami kekambuhan.<sup>1,2,5,7,19</sup>

Reiradiasi menjadi penting dipahami karena dalam praktek sehari-hari akan ditemukan kasus-kasus yang membutuhkan radiasi kembali karena kambuh. Kambuh dapat terjadi pada lokasi yang sama dengan lapangan radiasi sebelumnya, pada jarak yang dekat dengan batas lapangan radiasi sebelumnya, atau dengan metastasis (*advanced disease*).<sup>6,8,9</sup> Pasien-pasien yang sudah merasakan efektivitas radiasi tentunya mengharapkan radiasi kembali ini akan dapat mengatasi kekambuhan penyakitnya.<sup>2,12,13</sup> Pemaparan sederhana ini diharapkan bisa membantu kita memahami prinsip-prinsip umum tatalaksana reiradiasi.

## Indikasi Reiradiasi

Dibutuhkan pendekatan multidisiplin untuk mempertimbangkan reiradiasi. Sebelum membuat keputusan, harus ditentukan terlebih dahulu indikasi reiradiasi. Terdapat dua indikasi reiradiasi, yaitu :<sup>2</sup>

- 1) Secara umum sebagai kontrol tumor rekuren; mengurangi nyeri, perdarahan dan efek massa, ketika tidak ada lagi pilihan modalitas terapi yang lain.
- 2) Dengan tujuan tertentu: eradikasi tumor (*salvage therapy*) atau untuk kontrol paliatif.

## Penilaian Pasien

Penilaian yang teliti terhadap pasien penting sebelum memutuskan reiradiasi, diantaranya :<sup>2</sup>

- 1) Konfirmasi biopsi dari daerah yang mengalami rekurensi;
- 2) Pemeriksaan lengkap untuk *re-staging* penyakit, yang merupakan keharusan ketika menawarkan reiradiasi dengan tujuan radikal.

Kriteria eksklusi untuk pendekatan radikal adalah jika pasien memiliki keadaan seperti di bawah ini.<sup>2</sup>

- a) Komorbiditi medis mayor.
- b) Gangguan pada pembuluh-pembuluh darah kecil.
- c) Penyakit jaringan ikat (skleroderma).
- d) Reaksi akut dan lanjut yang bermakna saat pelaksanaan radiasi awal.
- e) Metastasis.
- f) Rekurensi pada lapangan radiasi yang kurang dari 3 bulan sejak penatalaksanaan awal.
- g) Toleransi jaringan normal rendah .
- h) Kegagalan mendapatkan *informed consent*.

Faktor-faktor lain yang sebaiknya dijadikan pertimbangan ketika memikirkan reiradiasi radikal adalah :<sup>2,5</sup>

- i. status performa baik;
- ii. penyakit yang terlokalisir;
- iii. interval bebas penyakit 6 bulan atau lebih setelah radioterapi awal;

- iv. radiasi awal ditoleransi dengan baik;
- v. jarak rekurensi tumor dengan struktur vital;
- vi. dokumentasi dosis atau fraksinasi radiasi sebelumnya;
- vii. estimasi peluang *survival* jangka panjang.

## Pencitraan dan Delineasi Target

Modalitas pencitraan yang sesuai, seperti CT, MRI atau PET-CT diperlukan untuk mendapatkan identifikasi yang akurat dari rekurensi. Teknik konformal sangat direkomendasikan untuk menghindari paparan terhadap jaringan normal semaksimal mungkin. Brakiterapi atau terapi sinar proton merupakan alternatif potensial, bergantung kepada ketersediaan serta perencanaan secara klinis. Definisi volume target mesti didasarkan pada *International Commission on Radiation Units and Measurement Reports* (ICRU) 50 dan 62.<sup>2,5,11</sup>

## Fraksinasi Dosis Reiradiasi

Salah satu isu penting yang perlu diperhatikan seorang dokter spesialis onkologi radiasi ketika merencanakan reiradiasi adalah tambahan waktu untuk perbaikan jaringan yang telah diradiasi sebelumnya. Kemampuan berbagai organ untuk perbaikan cedera radiasi berhubungan dengan faktor biologi yang inheren, dan kontribusi relatif subunit radiasi terhadap fungsi keseluruhan organ masih dipertanyakan.<sup>2,3,4,11,19</sup> Prinsip untuk melakukan reiradiasi dapat dilihat pada Tabel 1.

Faktor-faktor klinis yang bermakna untuk proses *repair* diantaranya :<sup>2,5</sup>

- a. dosis total radiasi;
- b. besaran fraksinasi harian ;
- c. volume jaringan yang diradiasi sebelumnya.

Faktor-faktor lain yang perlu dipertimbangkan adalah :<sup>2,4</sup>

- i. tujuan terapi;
- ii. usia pasien;
- iii. komorbiditas;
- iv. dosis kumulatif keseluruhan waktu;
- v. toksisitas terapi awal dan kemoterapi konkuren.

**Tabel 1.** Prinsip-prinsip reiradiasi: rekomendasi praktis secara umum.<sup>2</sup>

<b>Pendekatan Multidisiplin.</b>
Radiasi ulang ditawarkan bila tidak ada pilihan terapi lain yang lebih baik.
Tujuan : radikal atau kontrol gejala.
Konfirmasi biopsi dan penentuan stadium ulang harus dilakukan untuk tujuan radikal.
Informed consent sebelum penyinaran ulang.
Definisi volume target harus berdasarkan ICRU 50 dan 62.
Wajib dilakukan perhitungan <i>Biological Equivalent Dose</i>
Sangat disarankan untuk menggunakan teknik terbaru seperti radiasi konformal 3 dimensi (3DCRT) atau <i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i> (IMRT)
Fraksinasi harian dipertahankan secara konservatif, yaitu pada dosis 2 Gy. Hipofraksinasi dapat juga menjadi pilihan.
Pertahankan status nutrisi, hidrasi, hemoglobin (> 10 g/dl) yang baik, termasuk komorbid lain seperti hipertensi dan diabetes mellitus (jika ada).
Pemantauan berkala dengan memperhatikan respon radiasi, morbiditas yang berkaitan dengan radiasi, dan kualitas kehidupan pasien.
Dokumentasikan dengan lengkap dalam rekam medis dan pertahankan komunikasi yang baik dengan pasien, keluarga, dan dokter keluarga pasien.

Untuk setiap pasien yang menjalani reiradiasi, khususnya dengan tujuan radikal, idealnya efek radiobiologi radiasi awal diketahui untuk memutuskan dosis radiasi yang digunakan. Model kuadrat linier merupakan perangkat yang sangat berguna untuk menetapkan perencanaan dosis reiradiasi dimana respon jaringan normal atau tumor terhadap radiasi dikarakterisasi oleh parameter tunggal, yaitu rasio  $\alpha/\beta$ .<sup>2,11,19,20</sup> *Biologic Equivalent Dose* (BED) awal dihitung dengan konsep kuadrat linier, yaitu :

$$BED = nd ( 1+d/( \alpha/\beta) )$$

$n$  = jumlah fraksinasi,  $d$  = dosis perfraksi (Gy), dan rasio  $\alpha/\beta$  menunjukkan kemampuan jaringan untuk memperbaiki cedera.

Tidak ada konsensus mengenai dosis ulangan yang disepakati untuk reiradiasi. Data-data klinis yang ada mengenai perbaikan cedera radiasi terbatas untuk beberapa organ dan jaringan saja. Eisbruch dan Dawson merekomendasikan ketentuan dosis baku berdasarkan batasan dosis toleransi radiasi standar tanpa mempertimbangkan efek keseluruhan waktu perbaikan. Jones, et.al<sup>2,20,24,25</sup> melaporkan bahwa suatu dosis ekuivalen dengan 60-80% dari BED asli secara umum dapat ditoleransi dengan baik oleh sebagian besar pasien-pasien yang menjalani reiradiasi.

Toleransi jaringan normal kemungkinan terlampaui karena reiradiasi dan merupakan suatu risiko toksisitas lebih tinggi yang harus diterima. Estimasi TD 5/5 konvensional terhadap risiko komplikasi pada 5 tahun tidak dapat diaplikasikan

untuk kasus-kasus yang menjalani reiradiasi. Estimasi risiko mestinya diberikan untuk jangka pendek (contohnya 2 tahun), pernyataan risiko  $> 5\%$  untuk angka komplikasi grade 3+ (yaitu TD $> 5/2$ ) untuk menunjukkan peningkatan risiko yang dapat diterima. Hiperfraksinasi lebih sesuai untuk tujuan radikal, khususnya untuk yang volume tumornya besar. Fraksinasi harian sebaiknya tetap seperti fraksi konservatif (2 Gy) atau lebih rendah untuk terapi radikal.<sup>2,19,20</sup>

### Hiperfraksinasi Reiradiasi

Teknik fraksinasi dari total dosis radiasi memberikan kontrol tumor yang lebih baik serta toksisitas terhadap jaringan normal yang lebih rendah dibandingkan dengan pemberian dosis tunggal yang besar. *Sparing* jaringan normal yang lebih baik disebabkan oleh perbaikan *sublethal damage* diantara pemberian fraksinasi. Efek menguntungkan, seperti reoksigenasi sel-sel tumor dan pengkondisian sel-sel tumor kembali kepada fase radiosensitif pada siklus sel memberikan kontribusi pada tercapainya kontrol tumor yang lebih baik jika dibandingkan dengan penggunaan dosis tunggal. Akan tetapi, terdapat kelemahan, yaitu waktu pelaksanaan terapi jangka panjang juga meningkatkan kejadian repopulasi sel-sel kanker.<sup>3,16,17,19</sup>

Berbeda dengan pemberian radiasi pertama kali, pada reiradiasi tidak dilakukan uji perbandingan antar regimen fraksinasi. Suatu penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Bauman, et.al (1996) dengan sampel 17 pasien tumor primer sistem saraf pusat yang

**Tabel 2.** Dosis median dan kumulatif reiradiasi pada berbagai lokasi tumor mayor<sup>2</sup>

Organ	Jumlah Pasien	Dosis Radioterapi Awal	Dosis pada Reiradiasi	Dosis Kumulatif	NTD Kumulatif	BED-2 / BED-3 Kumulatif
Otak	42	50 (50-60)	46 (6-55)	96	98,8	197,5
Otak	21	45 (52,5 – 57,5)	30 (24-40)	75	81,6	163,1
Otak	31	60 (46-60)	34,5	94,5	90,2	180,4
Korda Spinalis	44	30 (22,5 – 54)	22 (5,4 -39,6)	52	58	97
Korda Spinalis	8	38 (29-50)	30 (29-38)	68	69	115
Korda Spinalis	37	30 (16-66)	20 (20-55,8)	50	47	79
Paru	18	60 (30-80)	50 (30-70)	110	110	183,3
Paru	23	59 (32-66)	30 (6-38)	86	+	-
Paru	13	66 (30-78)	51 (46-60)	117	117	195
Pelvis	59	50,4 (30 -55)	40,8; BID	91,2	82,6	137,7
Pelvis	24	50,4 (38-59,4)	39,6 (30-45)	90	86,4	143,9
Pelvis	43	50,4 (30-74)	34,8 (15-49,2); BID	85,8	77,6	129,3
Pelvis	60	50,4 (30 -74)	34,8 (15-49,2);	85,8	81,8	136,3
Payudara / Dinding Dada	81	60 (19,6-82)	48 (14,4 – 72,5)	108	+	+
Payudara / Dinding Dada	18	50 (45-50)	50	100	100	166,7
Payudara / Dinding Dada	12	60,8 (51,0-70,4)	50,40 (7,5-64,4)	111,2	107,3	178,8

mendapatkan reirradiasi hiperfraksinasi dan 17 pasien diterapi dengan fraksi satu kali setiap harinya, memberikan hasil median *overall survival* 8,3 bulan untuk semua pasien. Risiko kejadian nekrosis pada tahun pertama setelah terapi ulang jumlahnya 22%. Secara statistik, tidak ada pengaruh yang bermakna fraksinasi terhadap *overall survival*, *progression-free survival*, atau peningkatan komplikasi pada penelitian ini, dengan *power* statistik yang terbatas.<sup>2,3,6,8</sup>

Namun demikian, pengambilan keputusan mengenai apakah seseorang diradiasi kembali adalah proses yang kompleks. Faktor-faktor yang harus dimasukkan dalam perhitungan mencakup tipe jaringan yang berisiko terhadap cedera, fraksinasi dosis dan interval dari radiasi yang sebelumnya, pengamatan terhadap perubahan-perubahan jaringan normal yang terjadi akibat radiasi sebelumnya, prognosis pasien, penyebaran penyakit dan penyulit lainnya.<sup>5,6</sup>

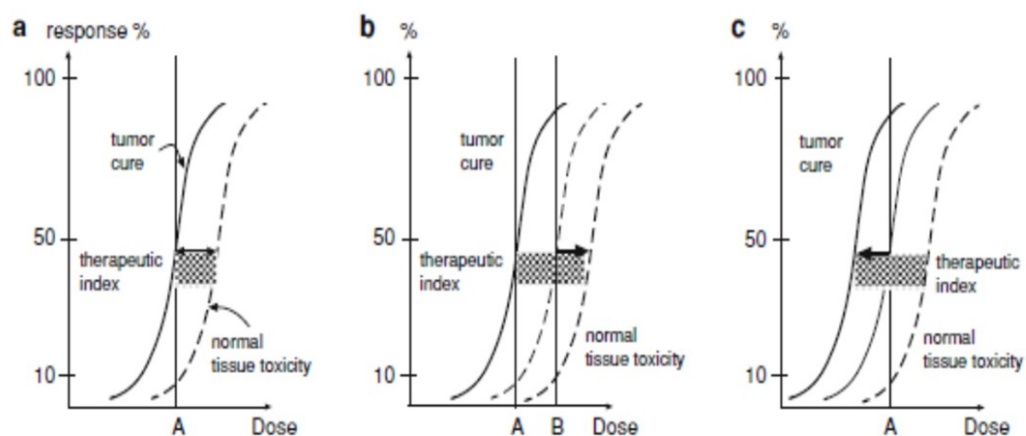
### Kemoterapi Konkuren dan Reirradiasi

Untuk kasus-kasus keganasan kepala dan leher, kombinasi reirradiasi dengan kemoterapi telah menghasilkan peningkatan yang bermakna terhadap angka kesintasan bebas penyakit. Namun, pengaruhnya pada *overall survival* tidak begitu bermakna. Di sisi lain, pada seri penelitian 81 pasien-pasien dengan kanker payudara rekuren mendapat terapi reirradiasi ditambah dengan kemoterapi didapatkan hubungan dengan rendahnya kesintasan bebas penyakit lokal, meskipun 57% dari pasien-pasien mengalami respon klinis komplet terhadap terapi tersebut. Data dari tumor di lokasi lain lainnya yang menggunakan kombinasi kemoterapi-reirradiasi sebagai regimen penyelamatan sangat terbatas. Secara umum, kemoterapi-reirradiasi bisa direkomendasikan didalam suatu lingkungan penatalaksanaan multidisiplin, dengan kewaspadaan dini dan monitoring terhadap potensi efek samping.<sup>2,4,5,7,9,11</sup>

### Rasio Terapeutik pada Reirradiasi Kombinasi dengan Obat-obat Sitotoksik dan Agen Modifikasi Lainnya

Penatalaksanaan reirradiasi dengan modifikasi modalitas terapi lainnya mempunyai implikasi klinis yang cukup baik. Kombinasi terapi radiasi dengan kemoterapi menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan hanya menatalaksana dengan radioterapi saja pada berbagai kasus keganasan (Gambar 1). Jenis-jenis obat baru telah dikembangkan dan diperkenalkan dengan pesat untuk penggunaan klinis. Target dari obat-obat ini adalah pada satu atau lebih proses-proses yang berperan penting dalam patogenesis tumor. Obat-obat baru ini mengandung antibodi-antibodi spesifik yang melawan faktor pertumbuhan atau reseptor-reseptornya dan molekul-molekul kecil yang berperan dalam pengaturan jaras transduksi sinyal dalam siklus sel, transkripsi gen, *survival* sel kanker.<sup>4,5,7,9,11,19</sup>

Hal yang penting yaitu mencapai keseimbangan yang baik antara kematian sel tumor dengan toksisitas pada jaringan normal, khususnya pada konteks reirradiasi. Sebagai akibat dari radiasi sebelumnya.<sup>1,2,4,5</sup> Kombinasi pemberian radiasi dengan modalitas lainnya selama ini diupayakan untuk mencapai angka keberhasilan terapi yang lebih baik, dengan kontrol lokal tercapai, serta meminimalisir toksisitas terhadap jaringan sekitar. Pasien-pasien kanker yang mengalami rekurensi dan dipertimbangkan untuk mendapat terapi radiasi ulang harus diteliti lebih lanjut bagaimana efektifitas reirradiasi serta toleransi jaringan sehat yang ikut terkena radiasi lagi. Sebagai hasil dari pengobatan sebelumnya yang seringkali telah dilakukan pembedahan dan pemberian kemoterapi, fungsi dan kemampuan pemulihan jaringan serta organ telah terganggu. Jika diketahui bahwa pasien memiliki morbiditas yang berat dari terapi lini pertama maka tidak ditawarkan untuk mendapat reirradiasi, rasio terapeutik akan berbeda dari seting awal. Dengan kata lain bahwa strategi untuk meningkatkan kematian sel tumor oleh radiasi ulang tanpa meningkatkan toksisitas yang berat hal ini akan meningkatkan indeks terapi.<sup>3,4,6,19,20</sup>



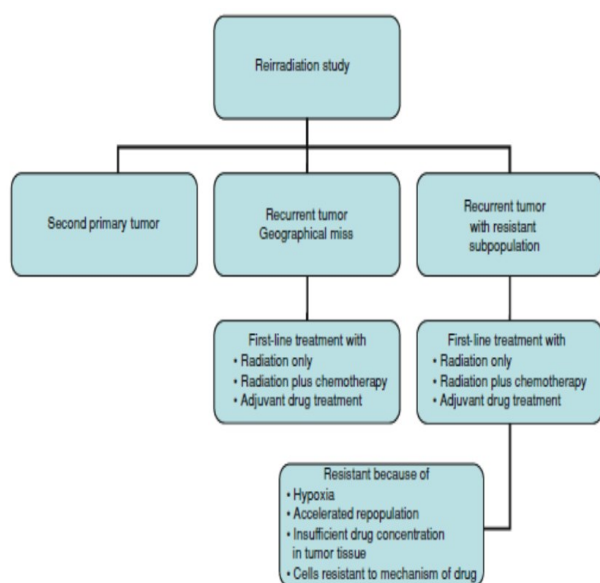
**Gambar 1.** Indeks Terapeutik. (a). Indeks terapeutik untuk terapi dengan radiasi saja. Radiasi dengan dosis A akan memberikan peluang kesembuhan tumor dan toksisitas jaringan normal (misalnya 50% kesembuhan vs. >10% toksisitas). (b). Jika radiasi dikombinasikan dengan radioprotektor, dosis radiasi bisa ditingkatkan (dosis B) karena toksisitas jaringan normal bisa dikurangi (kurva untuk toksisitas jaringan bergeser kekanan) (c). Jika radiasi dikombinasikan dengan *radiosensitizer*, peluang kesembuhan tumor meningkat (kurva bergeser ke kiri). Radioprotektor dan *radiosensitizer* keduanya meningkatkan indeks terapeutik.<sup>4</sup>

Pada penelitian – penelitian klinis reirradiasi, keadaannya kompleks dengan biologi tumor yang heterogen, perubahan fisiologis, parameter – parameter *microenvironment* yang terjadi akibat pelaksanaan radioterapi yang pertama seperti contohnya fibrosis dan kegagalan perfusi jaringan. Sudah ada anggapan bahwa sel-sel tumor pada manusia dengan kegagalan radioterapi ( kanker kepala dan leher ) adalah cenderung radioresisten (Weichselbaum, et.al 1988 ). Diantara sel – sel yang radioresisten berasal dari pasien – pasien yang di radiasi sebelumnya, secara bermakna lebih resisten dibanding pasien – pasien yang tidak diradiasi (Grenman, et.al 1991). Namun pada beberapa kasus juga dijumpai tumor radiosensitif dari pasien-pasien yang telah mendapat radiasi sebelumnya.<sup>2,4,5,16,20</sup>

Bukti pendukung dalam penggunaan terapi kombinasi banyak didasarkan pada kombinasi radiasi dengan kemoterapi. Dalam kenyataannya, profil farmakokinetik obat-obat anti kanker ditentukan oleh variabilitas yang mendasar dari masing-masing pasien, dimana dua sampai tiga kali lipatnya bukanlah variasi umum (Brunsvig, et.al 2007). Permasalahan ini menghasilkan kompleksitas dengan pemberian dua atau lebih obat-obatan secara simultan dan dalam konteks reirradiasi dikarenakan begitu heterogen tumor-tumor yang direirradiasi (seperti Gambar 2). Besarnya efek terapi ini bisa jadi bervariasi dikarenakan tipe sel, kondisi kultur, obat-obatan, waktu pemaparan dan lain-lain.<sup>4,19</sup>

## Hipertermia dan Reirradiasi

Reirradiasi untuk kanker payudara rekuren dengan dosis radiasi total 60 Gy dan penambahan hipertermia dapat dilakukan pada sebagian besar pasien. Terapi ini memiliki morbiditas lanjut yang masih dapat diterima dan meningkatkan prognosis pada pasien-pasien yang telah menjalani reseksi rekurensi sebelumnya. Publikasi terbanyak mengenai penggunaan brakiterapi untuk memberikan radiasi parsial pada payudara, tetapi penelitian RTOG menggunakan radiasi eksterna konformal. Reirradiasi payudara tidak dianggap sebagai terapi standar dan secara umum penggunaannya



Gambar 2. Skema Penelitian Reirradiasi Klinis<sup>4</sup>

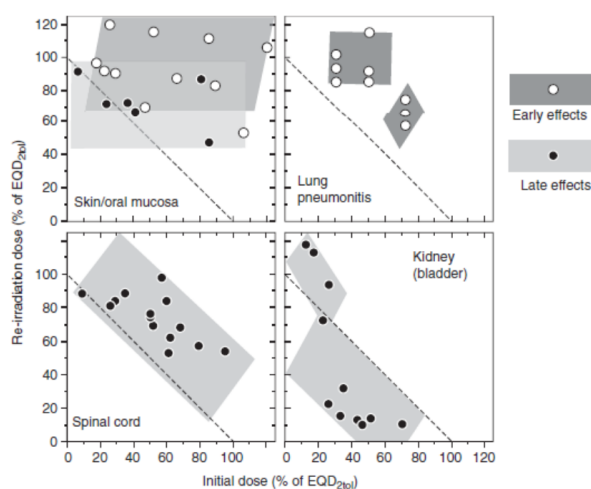
mesti dilakukan dibawah bantuan uji klinis (*evidence based*). Reirradiasi dinding dada telah dipakai untuk mentatalaksana residu mikroskopis dan *gross tumor* dengan atau tanpa adanya metastasis. Hipertermi sebaiknya digunakan untuk meningkatkan angka respon untuk *gross tumor*.<sup>6,7,8,9</sup>

Telah dilakukan perhitungan antara kedua dosis radiasi awal maupun reirradiasi sebagai persentase dosis toleransi ekuivalen dengan dosis 2 Gy (EQD<sub>2tol</sub>). Garis putus-putus menunjukkan toleransi jaringan residu jika tidak terjadi restitusi jangka panjang. Titik-titik hitam diatas garis putus-putus (pada kulit, paru-paru dan jantung) menunjukkan penyembuhan jangka panjang. Titik-titik hitam dibawah garis ( ginjal, buli-buli ) menunjukkan adanya pengurangan toleransi jaringan yang progresif sesaat setelah dilakukannya radiasi awal.<sup>19</sup>

## Faktor Prognostik

Hanya sedikit penelitian yang mempunyai analisis statistik dengan memasukkan prediktor prognosis pada hasil. Umur tidak menunjukkan pengaruh terhadap kesintasan, begitu pula dengan ukuran dan lokasi tumor. Keadaan umum pasien serta respon terapi menunjukkan pengaruh terhadap hasil terapi reirradiasi. Selain itu, interval yang lebih panjang antara akhir radiasi pertama dengan reirradiasi menunjukkan pengaruh yang bermakna terhadap kesintasan.<sup>3,15,20</sup>

Penelitian klinis pada berbagai lokasi reirradiasi mendapatkan hasil yang berbeda dari segi efektivitas radiasi untuk lokal kontrol dan *overall survival*. Beberapa penelitian menyatakan bahwa reirradiasi merupakan pilihan terapi yang mampu laksana dan memberikan hasil yang cukup menggembirakan baik dari segi pengurangan gejala dan kualitas hidup. Namun di sisi lain pertimbangan untuk melakukan tindakan ini perlu kehati-hatian yang lebih, mengingat risiko toksisitas yang semakin meningkat pada jaringan sehat.<sup>2,4,10,13,16</sup>



Gambar 3. Ringkasan Toleransi Jaringan terhadap Radiasi Ulang Dari Berbagai Literatur<sup>19</sup>

## Strategi Suportif Selama Reirradiasi

Pendekatan suportif untuk masing-masing pasien terdiri dari pengawasan untuk mencegah komplikasi reirradiasi, jika memungkinkan. Selama terapi,

penting mempertahankan status nutrisi yang adekuat, hidrasi, hemoglobin (Hb > 10 gr%) dan diabetes serta hipertensi yang terkontrol. Kewaspadaan terhadap peringatan dini mestinya memungkinkankan *microenvironment* jaringan untuk memperbaiki jaringan normal yang terkena reiradiasi.<sup>2,19</sup>

### Monitoring Setelah Selesai Reiradiasi

Sehubungan dengan kelengkapan perencanaan terapi, suatu rencana perawatan mesti dirancang untuk masing-masing pasien untuk kunjungan pemantauan rutin dengan menginformasikan jika ada terjadi komplikasi. Pemantauan rutin akan memberikan informasi yang berguna; seperti respon terhadap reiradiasi, morbiditas yang berhubungan dengan terapi, dan kualitas hidup pasien. Data efek samping jangka panjang dan kualitas hidup setelah terapi ulangan sangat langka. Dokumentasi yang detail tentang efek samping dan pengukuran gejala-gejala dengan perangkat kesehatan tervalidasi akan bermanfaat untuk masa yang akan datang.<sup>2,3,7</sup>

### Penilaian Kualitas Hidup

Kualitas hidup berkaitan dengan kesehatan adalah pengukuran hasil yang secara umum diterima dalam evaluasi pengobatan keganasan. Berbagai macam perangkat yang tervalidasi telah digunakan untuk mengevaluasi perubahan - perubahan dalam kualitas hidup pasien-pasien yang menjalani berbagai terapi. Penilaian kualitas hidup untuk pasien-pasien yang menjalani reiradiasi merupakan sesuatu yang rumit dan akan berkaitan dengan banyak indikator.<sup>2,5</sup> Schultz, et.al melaporkan bahwa indikator kualitas hidup berpengaruh bermakna dengan konsekuensi fisiologis penerimaan terapi. Karena antara keduanya pasien dan dokter sering memiliki estimasi yang berbeda terhadap hasil terapi. Pengukuran hasil berdasarkan laporan pasien sendiri terhadap kualitas hidup merupakan perangkat yang berarti untuk mengevaluasi keuntungan reiradiasi. Karena belum adanya perangkat yang tervalidasi secara spesifik untuk mengukur kualitas hidup yang terkait dengan kesehatan, penilaian pasien-pasien yang mendapat reiradiasi menggunakan instrumen yang sudah tersedia dengan baik saat ini, seperti EORTC QLQ C30 atau FACT-G.<sup>2</sup>

### Pertimbangan Etis dan Medikolegal

Pasien yang ditawarkan reiradiasi tentunya memiliki pendapat pro dan kontra terhadap reiradiasi. Hal ini mungkin saja menimbulkan pertanyaan tentang : perjalanan penyakit tanpa terapi apapun, rasionalisasi reiradiasi dan potensi risiko efek samping yang serius, efek reiradiasi terhadap lamanya survival dan kualitas hidup. Reiradiasi juga dapat menimbulkan komplikasi katastrofik. Untuk mengatasi permasalahan tersebut mesti dilakukan *informed consent* secara terbuka terhadap keterbatasan pengetahuan terhadap efek-efek terapi dan konfirmasi pemahaman pasien terhadap potensi risiko reiradiasi. Ekspektasi yang salah mengenai keuntungan terapi mesti dihindarkan dan pada kebanyakan kasus, perawatan suportif paliatif

mesti didiskusikan sebagai manajemen alternatif yang dapat dilakukan. Kelompok yang direkomendasikan keterlibatan dalam persetujuan dan diskusi lebih diutamakan anggota keluarga dan perawat yang menanganinya.<sup>3,5,17</sup>

Rekam medik yang lengkap sebagai alat komunikasi dengan penyedia layanan kesehatan lainnya penting untuk mempertahankan pendekatan tim dalam memberikan pelayanan optimal. Panduan departemen dibutuhkan untuk dokumentasi memastikan tercapainya jaminan mutu dan berguna untuk *review* retrospektif.<sup>2,3,11</sup>

### Kesimpulan

Penatalaksanaan reiradiasi pada kasus-kasus keganasan rekuren membutuhkan pertimbangan-pertimbangan mendasar yang bertujuan untuk optimalisasi hasil terapi. Berbagai publikasi saat ini menyatakan bahwa reiradiasi bisa dijadikan pilihan terapi pada beberapa kasus rekuren dengan memberikan hasil yang cukup baik. Modalitas terapi kombinasi dianjurkan untuk menjadi pertimbangan pilihan terapi dengan reiradiasi. Manajemen penatalaksanaan pasien dengan pertimbangan reiradiasi diawali dari penetapan indikasi reiradiasi, *work-up* lengkap untuk *restaging* penyakit, perencanaan radiasi termasuk kombinasi modalitas lainnya yang bisa meningkatkan efek terapi, evaluasi selesai terapi termasuk follow-up rutin yang harus dilakukan serta yang tidak kalah pentingnya adalah *informed consent* dan pencatatan rekam medis yang lengkap untuk komunikasi dan kepentingan medikolegal.

### Daftar Pustaka

1. Nieder C, Langendijk JA. Normal tissue tolerance to reirradiation. In: C Nieder and J.A. Langendijk, editor. Re-irradiation: New Frontier (Medical Radiology/Radiation Oncology). London: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. pp.13-24.
2. Joseph K, Tai P, Wu J, Levin W. A practical approach and general principles of re-irradiation for in-field cancer recurrence. J Clin Oncol. 2010; 22:885-89.
3. Nieder C, Baumann M. Fractionation concepts. In: C Nieder and J.A. Langendijk, editor. Re-irradiation: New Frontier (Medical Radiology/Radiation Oncology). London: Springer-Verlag Berlin Heidelberg;2011: pp.25-38.
4. Nieder C, Eisbruch A. Therapeutic ratio of reirradiation with cytotoxic drug and other response-modifying agent. In: C Nieder and J.A. Langendijk, editor. Re-irradiation: New Frontier (Medical Radiology/Radiation Oncology). London: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. pp.50-70.
5. Creak AL, Harrington K, Nutting C. Treatment of recurrent head and neck cancer : re-irradiation or chemotherapy? J Clin Oncol. 2005;17:138-47.

6. Zee JV, Holt BV, Rietveid PJM, Helle PA, Wijnmaalen AJ, Puten WLZ, et al. Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer result in worthwhile local palliation. *Brit J Cancer* 1999;79:483-9.
7. O. Wall A, Small Jr. W. Breast Cancer. In: C Nieder and J.A. Langendijk, editor. *Reirradiation: New Frontier (Medical Radiology/Radiation Oncology)*. London:Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011: pp.143 –54.
8. Ott OJ, Fietkau R. Hyperthermia and reirradiation. In: C Nieder and J.A. Langendijk, editor. *Reirradiation: New Frontier (Medical Radiology/Radiation Oncology)*. London:Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. pp.39-48.
9. Kouloulias VE, Dardoufas CE, Kouvaris JR, Gennatas CS, Polyzos AK, Gogas HJ, et al. Liposomal doxorubicin in conjunctional with reirradiation and lokal hyperthermia treatment in recurrent breast cancer: a phase I/II trial. *Clin Cancer Res*. 2002;8:374-82.
10. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on data from 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:851-55.
11. Wurschmidt F, Dahle J, Petersen C, Wenzel C, Kretschmer M, Bastian C. Reirradiation of recurrent breast cancer with and without concurrent chemotherapy. *Radiation Oncol*. 2008;3:28-36.
12. Muller AC, Eckert F, Heinrich V, Bamberg M, Brucker S, Hehr T. Re-surgery and chest wall reirradiation for recurrent breast cancer-a second curative approach. *BMC Cancer*. 2011;11:197.
13. Maranzano E, Trippa F, Casale M, Anselmo P, Rossi R. Reirradiation of metastatic spinal cord compression : definitive result of two randomized trials. *Radiation Oncol*. 2011;98:234-37.
14. Sahgal A, Ma L, Weinberg V, Chao S, Chang UK, Werner-Wasik M, et al. Reirradiation human spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 8:1-10.
15. Paulino AC, Mai WY, Chintagumpala M, Taher A, Teh BS. Radiation-induced malignant glioma: is there a role for reirradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:1381-87.
16. Nieder C, Milas L, Kian Ang K. Tissue tolerance to reirradiation. *Seminars in Radiation Oncology*. 2000;10:200-09.
17. Son CH, Jimenez R, Niemerko A, Loeffler JS, Oh KS, Shih HA. Outcome after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;1;82(2):167-72.
18. Veninga T, Langendijk HA, Slotman BJ, Rutten EH, van der Kogel AJ, Prick MJ, et al. Reirradiation of primary brain tumour; survival, clinical response and prognostic factors. *Radiation Oncol*. 2001;59:127-37.
19. Dorr W, Stewart FA. Retreatment tolerance of normal tissue. In: Michael Joiner and Albert van der Kogel, editor. *Basic Clinical Radiobiology*. London: Edward Arnold; 2009. pp.259-70.
20. Garofalo MC, Haraf DJ. Reirradiation: a potentially curative approach to locally or regionally recurrent head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*. 2002;14:330-33.
21. Abusaris H, Storchi PRM, Bradwijk RP, Nuytens JJ. Second re-irradiation: Efficacy, dose and toxicity in patients who received three course of radiotherapy with overlapping fields. *Radiation Oncol*. 2011;03:010.
22. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:1350-60.
23. Martinez FJA, Mateu JMM, Macia RC. The usefulness of reirradiation in the treatment of pelvic recurrence of rectal and gynaecological tumours. *Oncologia* 2006; 29(10):405-11.
24. Ebara T, Tanio N, Etoh T, Shichi I, Honda A, Nakajima N, et al. Palliative re-irradiation for in-field recurrence after definitive radiotherapy in patients with primary lung cancer. *Anticancer Res* 2007;27:531-34.
25. Kao J, Garofalo MC, Milano MT, Chmura SJ, Citron JR, Haraf DJ. Re-irradiation of recurrent and second primary head and neck malignancies: a comprehensive review. *Cancer Treatment Rev* 2003; 29:21-30.