



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

MODEL LINEAR KUADRATIK DALAM RADIOTERAPI

Mirna Primasari, Irwan Ramli

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

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima November 2012
Disetujui Desember 2012

Alamat Korespondensi:
Dr. Mirna Primasari
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta
E mail:
mirnaprimasari.md@gmail.com

Abstrak / Abstract

Dalam mencapai tujuan utama terapi yaitu mencapai kontrol lokal tumor setinggi mungkin dan efek samping pada jaringan normal seminimal mungkin, diperlukan pemahaman yang mendasar mengenai mekanisme kematian sel, baik sel normal maupun sel ganas. Mekanisme kematian tersebut digambarkan oleh model matematis linear kuadrat. Model linear kuadrat memberikan gambaran mengenai rasio α/β , menjadi landasan kuantitatif dari fraksinasi, dan membantu interpretasi *treatment planning*.

Kata kunci: model linear kuadrat, mekanisme kematian sel, rasio α/β , fraksinasi, *treatment planning*

In order to achieve the main goal of therapy, that is the highest rate of local control and the lowest rate of side effects to normal tissues, basic understanding of cell death mechanism is required. The cell death mechanism is best described in the form of linear-quadratic model. Linear-quadratic curve gives an overview of α/β ratio, fractionation quantitative basis, also assists in interpreting the treatment planning.

Keywords: linear quadratic model, cell death mechanism, α/β ratio, fractionation, *treatment planning*

Hak cipta ©2013 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Radiasi sebagai pengobatan keganasan telah dipelopori oleh dr. Charles L. Leonard.¹ Untuk mencapai tujuan kontrol lokal dengan efek samping seminimal mungkin, berbagai eksperimen telah dilakukan untuk memahami bagaimana cara mengeradikasi sel tumor dengan efektif, bagaimana respons sel tumor dan sel normal terhadap radiasi, dan sebagainya. Data-data eksperimental inilah yang kemudian disusun menjadi sebuah model kematian sel.²

Model kematian sel yang pertama dipublikasikan adalah model Strandqvist pada tahun 1944, yang menitikberatkan pada total dosis dan efek akut pada jaringan. Model tersebut kemudian diperbaiki oleh Ellis pada tahun 1966 yang memperhitungkan overall treatment time dengan dosis perfraksi, serta jumlah fraksi. Tetapi ternyata model inipun kurang sempurna karena hanya memperhitungkan efek akut saja tanpa memperhitungkan efek lambat. Pada tahun 1972, Douglas dan Fowler menyempurnakan model sebelumnya dan mempublikasikan tentang model linear-kuadrat yang menjadi salah satu dasar terapi radiasi yang penting hingga sekarang.¹⁻³ Dosis perfraksi dan jumlah fraksinasi yang

diberikan mempunyai dasar penghitungan dosis ekuivalen biologis dari model linear-kuadrat.

Model ini mempunyai banyak implikasi serta kegunaan, terutama dengan kecanggihannya dan kemajuan teknik radioterapi, keduanya saling melengkapi sehingga terapi yang diberikan dapat mencapai tingkat kontrol lokal yang tinggi dengan makin mengurangi efek akut dan lambat pada jaringan sehat.

Dari segi keamanan, model linear-kuadrat ini dapat menjadi berbahaya bila diinterpretasikan secara salah. Salah satu contoh kesalahan interpretasi yang paling sering terjadi adalah pada *double trouble phenomenon*.²

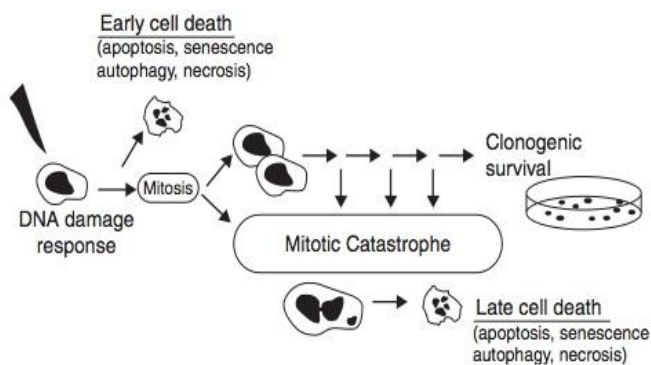
Kematian Sel Akibat Radiasi

Pada pemberian sinar pengion/ radiasi pada jaringan, terjadi interaksi baik secara langsung dan tidak langsung pada sel yang pada akhirnya dapat menimbulkan kerusakan dan kematian sel. Interaksi tersebut dapat terjadi baik pada sel ganas maupun pada sel normal.⁴

1. Mekanisme Kematian Sel Akibat Radiasi

Radiasi dapat merusak DNA secara permanen yang merupakan mekanisme utama dari kematian sel. Interaksi langsung dapat berupa pemutusan rantai DNA, baik pemutusan tunggal maupun ganda. Sementara itu interaksi tidak langsung terjadi akibat interaksi sinar pengion dengan jaringan di sekitarnya yang menghasilkan komponen radikal bebas yang dapat merusak kromosom sel.³

Secara garis besar, kematian sel tersebut dapat dibagi berdasarkan waktu dan tipe kematian sel setelah radiasi. Keduanya merupakan satu kesatuan dalam sebuah alur yang tidak terpisahkan. Adapun secara skematis alur kematian sel dapat dilihat pada gambar berikut.⁴



Gambar 1. Skematis kematian sel setelah radiasi⁴

2. Tipe Kematian Sel

Berbagai tipe kematian sel dapat terjadi pada satu sel yang sama, dengan pengaktifan jalur yang berbeda. Tanpa memperhitungkan faktor waktu terjadinya kematian, tipe kematian sel dapat dibedakan menjadi:

a. Apoptosis

Proses apoptosis merupakan proses fisiologis untuk menjaga homeostasis tubuh, dimana tubuh mempunyai mekanisme untuk “membuang” sel-sel yang sudah tua, sel yang rusak karena infeksi atau radiasi, serta proliferasi sel yang berlebihan. Kematian secara apoptosis merupakan kematian sel yang terprogram tipe I, dimana rangkaian proses tersebut sering diaktivasi oleh gen supresor tumor p53 dan merupakan peran aktif dari sel yang mematikan diri sendiri bila sel tersebut menyimpang (morfologi, sifat, dll) dari sel normal yang seharusnya ada. Pada apoptosis tidak terjadi proses inflamasi/ tidak ada pelepasan mediator-mediator inflamasi dan sisa-sisa sel yang hancur difagositosis langsung oleh sel-sel lain di sekitarnya.

b. Nekrosis

Nekrosis terjadi akibat kondisi eksternal yang tidak memungkinkan untuk berlangsungnya kehidupan fisiologis normal. Contoh dari kondisi tersebut adalah perubahan ekstrim dari pH, ketidakseimbangan ion dan kehilangan energi sel untuk bermetabolisme. Nekrosis jaringan biasa terjadi setelah proses infeksi, inflamasi atau iskemia, tumor, radiasi. Pada stress oksidatif pada sel, aktivasi p53 juga dapat mempengaruhi permeabilitas membran lisosom yang pada akhirnya menginduksi terjadinya nekrosis.^{1,3,4}

c. Autofagi

Autofagi diartikan sebagai proses mencerna bagian dari sitoplasma sendiri untuk mendapatkan energi. Kondisi ini dijumpai pada kondisi malnutrisi. Selain fungsi pertahanan hidup, autofagi juga merupakan kematian sel terprogram tipe 2 yang terjadi setelah radiasi.^{1,3,4}

d. Senescence/ proses penuaan

Pada tipe kematian sel ini, dijelaskan bahwa terjadi “penuaan dini” pada sel sehingga sel tidak dapat melakukan pembelahan lagi secara permanen. Sel tetap ada dan intak/ tidak rusak, serta tetap dapat berfungsi secara normal.^{1,3,4}

e. Mitotic catastrophe

Mitotic catastrophe adalah kematian sel yang terjadi akibat proses mitosis pada sel dengan defek kromosom/ DNA. Proses kematian ini terjadi bila sel memasuki fase mitosis dalam keadaan kerusakan DNA yang tidak direparasi sama sekali atau tidak direparasi dengan benar. Keadaan ini sering terjadi pada sel-sel yang telah mendapatkan radiasi. Proses ini juga mencetuskan aktivasi jalur kematian sel yang lain, seperti apoptosis, penuaan dini, autofagi atau nekrosis.

3. Waktu Kematian Sel

Sel dapat mati dengan jalur dan cara yang berbeda, dan dapat terjadi relatif langsung setelah radiasi sebelum pembelahan sel ataupun secara lambat setelah pembelahan.

Bila dilihat dari waktu terjadinya kematian sel, maka dapat dibagi menjadi:

a. Kematian Sel Awal: Premitosis / *Interphase Death*

Pada beberapa jenis sel, kematian sel terjadi dengan sangat cepat yaitu dalam waktu beberapa jam saja setelah radiasi. Kematian sel premitosis ini dapat disebut juga kematian sel interfase terbatas hanya pada jaringan dengan kemampuan proliferasi cepat.^{3,4} Contoh sel berproliferasi cepat adalah: limfosit, spermatogonia, folikel rambut, usus halus, timosit, dan dapat terlihat jelas pada kanker yang berasal dari sel-sel tersebut, seperti limfoma.¹

Tabel 1. Tipe kematian sel dari morfologi dan metode deteksi⁴

| Type of cell death | Morphological changes | | | Biochemical feature | Common detection methods |
|----------------------------|---|-------------------|---|---|---|
| | Nucleus | Cell membrane | Cytoplasm | | |
| Apoptosis | Chromatin condensation; nuclear fragmentation; DNA laddering | Blebbing | Fragmentation (formation of apoptotic bodies) | Caspase-dependent | Electron microscopy; TUNEL staining; annexin staining; caspase-activity assays; DNA-fragmentation assays; detection of increased number of cells in sub-G1/G0; detection of changes in mitochondrial membrane potential |
| Autophagy | Partial chromatin condensation; no DNA laddering | Blebbing | Increased number of autophagic vesicles | Caspase-independent; increased lysosomal activity | Electron microscopy; protein degradation assays, assay for marker-protein translocation to autophagic membrane |
| Necrosis | Clumping and random degradation of nuclear DNA | Swelling; rupture | Increased vacuolization; organelle degeneration; mitochondrial swelling | - | Electron microscopy; nuclear staining (usually negative); detection of inflammation and damage in surrounding tissues |
| Senescence | Distinct heterochromatic structure (senescence-associated heterochromatic foci) | - | Flattening and increased granularity | SA- β -gal activity | Electron microscopy; SA- β -gal staining; growth-arrest assays |
| Mitotic catastrophe | Multiple micronuclei; nuclear fragmentation; dicentric chromosomes | - | - | Caspase-independent (at early stage), abnormal CDK1/cyclin B activation | Electron microscopy; assays for mitotic marker (MPM2); TUNEL staining |

b. Kematian Sel Lanjut: pasca mitosis

Mayoritas sel mengalami kematian sel beberapa saat setelah radiasi, bahkan mampu melakukan fungsi dan membelah diri beberapa kali dulu sebelum akhirnya mati. Kematian sel yang tergolong dalam kategori ini adalah kematian sel akibat kerusakan yang makin parah terjadi saat mitotic catastrophe sehingga mencetuskan apoptosis, nekrosis, autofagi, *senescence* yang teraktivasi sebagai akibat dari kerusakan tersebut.^{3,4}

Efek Akut dan Efek Lambat pada Jaringan Normal setelah radiasi

Terminologi efek akut, subakut dan efek lambat pada jaringan normal mengacu pada waktu terbentuk injuri dari jaringan normal. Jangka waktu untuk terjadinya injuri tersebut tergantung kepada pembaharuan dari masing-masing jaringan, yang berhubungan dengan diferensiasi, kematian dan regenerasi sel. Terdapat perbedaan dari kinetik masing-masing tipe sel dalam jaringan yang berkaitan dengan patogenesis respons tersebut.¹⁻⁴

Perbedaan tersebut memunculkan istilah “early responding tissue” dan “late responding tissue”. *Early responding tissue* adalah jaringan yang memiliki reaksi cepat terhadap radiasi, sedangkan *late responding tissue* adalah jaringan yang memiliki reaksi lambat terhadap radiasi. Dalam suatu jaringan atau bahkan organ tersusun dari berbagai macam komponen sel, yang memungkinkan

untuk terjadinya lebih dari satu respons pada jaringan yang sama.⁴

1. Efek Akut

Terjadi dalam jangka waktu sampai dengan 6-8 minggu setelah radiasi dan terjadi pada sel-sel yang melakukan proliferasi cepat, contohnya adalah mukosa gastrointestinal, sumsum tulang, kulit, mukosa orofaring dan mukosa esofagus. Pada jaringan tersebut terdapat sel-sel progenitor dengan tingkat proliferasi tinggi, yang berdiferensiasi menghasilkan sel-sel matur fungsional.^{3,4}

Keparahan kerusakan jaringan tergantung dari luasnya kerusakan sel progenitor/ sel punca dan waktu yang dibutuhkan untuk terbentuknya sel-sel punca dan fungsional baru. Fraksinasi dosis sangat berperan untuk mengurangi tingkat keparahan dari reaksi akut karena memberikan tenggang waktu untuk regenerasi sel progenitor, dari satu terapi ke terapi berikutnya. Total dosis yang besar akan memperberat efek akut dari jaringan normal, karena makin banyaknya sel-sel fungsional yang mati.^{3,4}

2. Efek Subakut

Efek pada beberapa jaringan baru muncul beberapa bulan setelah radiasi, yang menandakan kegagalan repopulasi sel yang berproliferasi lebih lambat. Gejala yang muncul bervariasi, mulai dari ringan sampai dengan berat. Efek subakut yang sering terjadi misalnya sindrom *Lhermitte* pasca radiasi medula spinalis, somnolens pasca

radiasi otak dan pneumonitis radiasi yang terjadi 2-3 bulan setelah radiasi paru. Respons radiasi yang sifatnya subakut diasosiasikan dengan kerusakan progresif yang lambat, sering terjadi dalam fase reparasi/ remodeling dari jaringan yang diradiasi, sebelum terjadinya efek lambat.^{3,4}

3. Efek Lambat

Efek lambat akibat radiasi pada jaringan normal dapat menjadi sangat parah dengan kadang tidak dapat pulih sepenuhnya seperti sebelum radiasi. Contoh dari sel-sel proliferasi lambat tersebut adalah oligodendroglia pada susunan saraf pusat, sel Schwann pada saraf perifer, epitel tubulus pada ginjal, endotel pada pembuluh darah, fibroblas pada dermis, osteoblas, kondroblas, dan lain-lain

Beberapa efek lambat terjadi dalam hitungan belasan tahun dan bahkan puluhan, tetapi dengan makin meningkatnya angka harapan hidup penderita kanker maka makin banyak efek lambat yang ditemukan.

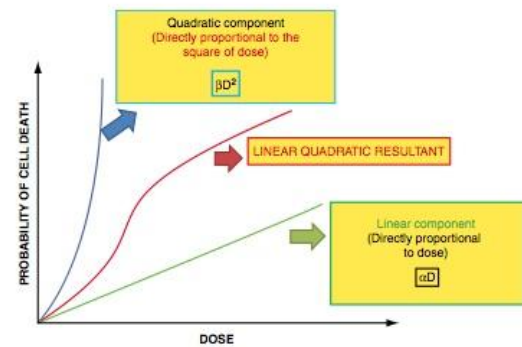
Perbedaan dengan jaringan reaksi akut adalah pada jaringan reaksi lambat mengandung sel-sel yang tidak tersusun secara hirarki dan cenderung lebih fleksibel. Sel-sel yang fungsional sekaligus memiliki kemampuan untuk berproliferasi sesuai kebutuhan. Sel yang proliferasif juga dapat berfungsi seperti sel fungsional. Keterbatasan relatif dari jaringan reaksi lambat untuk melakukan repopulasi koloni sel punca membuat reaksi radiasi pada jaringan menjadi lebih berat dan bahkan mengganggu kualitas hidup dari penderita. Kenaikan dosis perfraksi menyebabkan perubahan pada reaksi lambat terjadi lebih cepat. Hal tersebut dapat terjadi karena ketika dosis perfraksi dalam jumlah besar diberikan, lebih banyak sel berproliferasi lambat akan mati sementara sisanya mengalami *mitosis avalanche* dan semakin sedikit sel dalam siklus sel yang dapat memperbaiki diri sebelum akhirnya mati.⁴

4. Consequential Late Effect

Efek lambat yang terjadi berhubungan dengan efek akut yang luas dan berat, dan terjadi pada organ yang sama. Pada efek akut akibat radiasi, terjadi deplesi sel sehingga barrier alami dari jaringan rusak yang kemudian menjadi lebih rentan terhadap trauma mekanis maupun kimiawi, dan mengakibatkan trauma tambahan pada jaringan tersebut yang akhirnya menyebabkan sekuelae efek lambat ini.⁵ Oleh karena itu, CLE paling banyak ditemukan di kulit, atau mukosa (mukosa saluran cerna atau urinarius).^{4,5} Secara radiobiologis, *consequential late effect* mempunyai parameter radiobiologi yang sama dengan efek akut, dan bertolak belakang dengan efek lambat. Efek dosis fraksinasi, dan *overall treatment time* terhadap efek akut dan CLE sama tetapi berlawanan dengan efek lambat yang murni.⁵

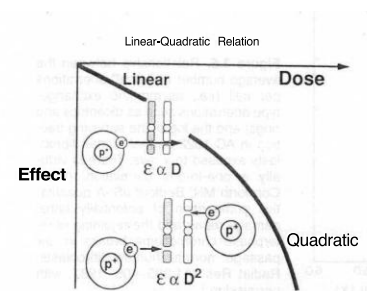
Model Linear Kuadratik

Model linear kuadratik adalah model yang menggambarkan mekanisme dasar dari kematian sel akibat radiasi, baik pada sel tumor dan sel normal. Model ini sebenarnya hanya merupakan model matematis sebagai acuan. Adanya suatu model diharapkan dapat membantu membuat keputusan klinis dalam terapi berdasarkan data eksperimental yang sudah ada, termasuk memprediksikan hasil dari terapi ketika kita melakukan perubahan pola terapi, misalkan perubahan dosis ataupun *overall treatment time*.



Gambar 2. Linear kuadratik Model⁴

Model linear kuadratik mempunyai dua komponen utama, yang pertama adalah komponen linear. Komponen linear tersebut digambarkan dengan garis lurus/ aritmetikal, yang menunjukkan bahwa kematian sel berbanding lurus dengan dosis (αD). Komponen lainnya menggambarkan bahwa kematian sel berbanding lurus dengan kuadrat dari dosis, yang disebut dengan komponen kuadratik.^{1,6}



Gambar 3. Hubungan antara dosis dengan efek radiasi pada sel²

Gambar 3 menggambarkan pada komponen linear, dosis rendah sudah dapat mengakibatkan pemutusan kedua rantai DNA (*double strand breaks*) terjadi akibat interaksi elektron tunggal pada absorpsi sinar foton atau sinar x atau sinar γ . Kemungkinan terjadinya aberasi kromosom/ DNA yang letal ini berbanding lurus dengan dosis. Jadi semakin besar dosis yang diberikan maka semakin banyak kerusakan yang terjadi.²

Pada dosis yang lebih tinggi, pemutusan dua rantai DNA dapat terjadi akibat dua elektron yang berbeda. Kemungkinan dari interaksi ini proporsional dengan kuadrat dari dosis yang diberikan.²

1. Interpretasi Model Linear Kuadratik Dalam *Survival Curve*

Cell survival curve adalah kurva yang menggambarkan efek dari berbagai dosis yang diberikan terhadap *surviving fraction*. Sementara, *surviving fraction* itu sendiri diartikan sebagai perbandingan rasio koloni sel yang masih dapat terbentuk setelah radiasi dibanding jumlah sel awal

(*plating efficiency* radiasi) dengan rasio koloni sel yang terbentuk dibanding jumlah sel awal dalam keadaan tidak diradiasi (*plating efficiency* normal). Jadi secara mudah dapat diartikan bahwa *surviving fraction* adalah persentase koloni yang terbentuk dari sel-sel pasca radiasi yang dapat bertahan hidup dalam arti masih memiliki kemampuan untuk bereproduksi dan membentuk koloni tersebut.^{6,7}

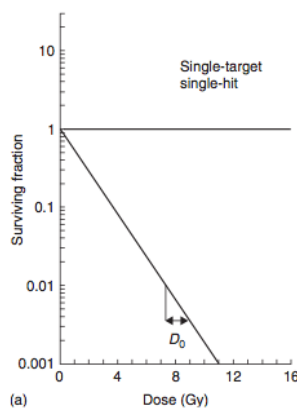
Kematian sel akibat radiasi berdasarkan dari prinsip probabilitas. Diasumsikan bahwa untuk dapat menyebabkan kematian, radiasi harus mengenai/menginaktivasi molekul target tertentu di dalam sel.^{6,7}

Terdapat dua versi dari cara radiasi ini dapat mengenai target tersebut:

a. *Single hit-single target*

Diasumsikan bahwa hanya ada satu target yang harus dikenai untuk dapat menyebabkan kematian sel, dan satu tembakan pada target tersebut cukup untuk menyebabkan kematian sel.⁷ Diasumsikan bahwa selama radiasi, terdapat banyak “tembakan” pada sel-sel yang berbeda, tetapi probabilitas untuk tembakan berikutnya terkena pada sel yang sama adalah sangat kecil. D_0 adalah dosis rata-rata dalam satu tembakan per sel target. Dosis sebesar D_0 Gy menurunkan survival dari 0,01 ke 0,0037 seperti pada gambar di atas.

Secara praktis kurva linear menggambarkan bahwa sel yang mendapatkan dosis lebih besar dari D_0 akan mati dan sisanya akan bertahan hidup.⁷

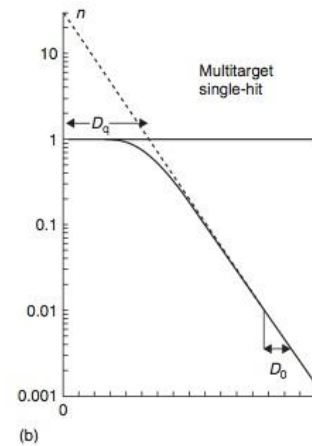


Gambar 4. Kurva single hit single target⁷

Kurva di atas menggambarkan respons radiasi pada beberapa keadaan, seperti: sel-sel normal maupun ganas yang sensitif terhadap radiasi, respons terhadap radiasi dengan *Linear Energy Transfer* (LET) tinggi.^{2,7}

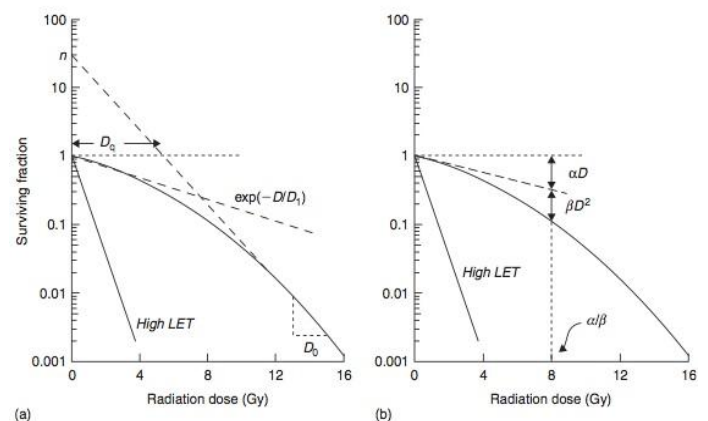
b. *Single hit-multi target*

Pada teori ini diasumsikan bahwa satu tembakan radiasi pada satu sel dapat mengenai beberapa target pada sel tersebut, seperti pemutusan di beberapa tempat pada rantai DNA (gambar 3). Teori ini berlaku untuk sel-sel mamalia secara umum, yang respons terhadap radiasi digambarkan dengan kurva yang “berbahu”.



Gambar 5. Kurva single hit multi target⁷

Pada dosis yang lebih rendah, kurva ini menghasilkan respons garis lurus, yang adalah bagian dari bahu kurva, artinya pada dosis-dosis rendah tersebut tidak terdapat perubahan *surviving fraction* yang berarti. Hal ini bertentangan dengan kurva pertama yang menggambarkan kematian sel pada dosis rendah, serta adanya bukti yang menunjukkan kematian sel signifikan dengan dosis rendah. Oleh karena itu, disusun suatu kurva dengan menambahkan komponen single target yang disebut dengan kurva dua komponen.^{3,7}



Gambar 6.a. kurva 2 komponen b.kurva linear-kuadratik⁷

Meskipun demikian, kurva dua komponen ini memiliki kelemahan bahwa pada D_q ($D_q = \text{quasi threshold dose}$), perubahan pada *survival curve* hampir berbentuk linear, dan bila akan dikoreksi akan menjadi model yang terlalu rumit dengan parameter yang lebih banyak lagi. Akhirnya, dengan penghitungan polinomial, didapatkan 0 sebagai bentuk konstan, dimana *surviving fraction* adalah 1 pada dosis 0 Gy. Dengan demikian, didapatkan kurva linear

kuadratik yang lebih baik, pada kurva ini terus melengkung, tanpa adanya “bahu” atau garis lurus, sehingga lebih dapat menginterpretasikan survival pada dosis yang rendah.⁷

Komponen linear merepresentasikan sel yang setelah teradiasi langsung mengalami kematian sel, sering terlihat pada radiasi dengan LET/ *linear energy transfer* tinggi, dan kematian sel yang dominan adalah jenis apoptosis dan mitotik. Komponen kuadratik menggambarkan sel yang dengan kematian lambat, serta mempunyai mekanisme reparasi setelah radiasi, sering pada radiasi dengan *linear energy transfer* yang rendah dan kematian sel yang dominan adalah jenis mitotik dan jenis kematian sel lambat.⁷ Bila komponen kuadratik ini lebih mendominasi, maka *cell survival curve* yang terbentuk akan melengkung seperti di atas.

Dari *LQ model* dan *survival curve* tersebut di atas, dapat diturunkan suatu rumus persamaan untuk dosis ekuivalen secara biologis.

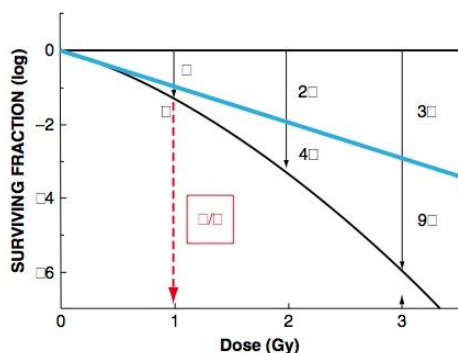
Bila efek total dari keseluruhan radiasi, baik yang *single target* dan *multi target* digabung diperoleh $\alpha d + \beta d^2$ dan dapat diperoleh persamaan.⁶

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

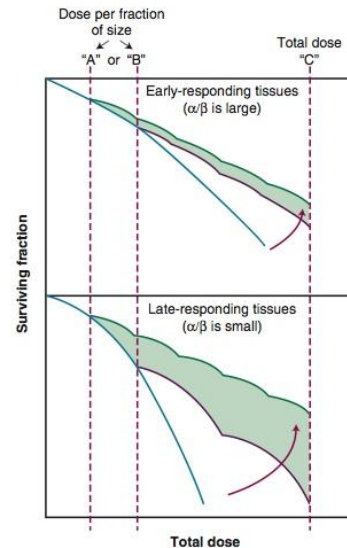
2. Interpretasi Dalam rasio α/β

Hubungan antara *survival curve* dengan *LQ model* juga mempunyai kegunaan untuk menetapkan rasio α/β . Rasio α/β didapatkan dari perbandingan dimana komponen linear dan kuadratik adalah ekuivalen atau perbandingan jumlah kematian sel secara langsung dengan jumlah kematian sel secara tidak langsung yang sama.⁶ Nilai rasio ini didapatkan sebesar 10 Gy untuk respons tumor dan efek akut pada jaringan normal, serta 3 Gy pada efek lambat pada jaringan normal.

Masing-masing jenis tumor dan jaringan sebenarnya mempunyai nilai masing-masing yang berbeda.⁶



Gambar 7. Rasio α/β ⁶



Gambar 8. Perbandingan *dose-response curve* pada *early* dan *late responding tissue*⁸

Pada gambar tersebut di atas, jaringan dengan respons langsung/cepat terhadap radiasi, dengan bentuk kurva kematian sel secara linear menunjukkan bahwa jaringan lebih sensitif terhadap perubahan dosis radiasi serta memiliki rasio α/β yang lebih besar. Bila dibandingkan jaringan yang berespons tidak langsung/ lambat terhadap radiasi, jaringan tersebut memiliki rasio α/β lebih kecil menunjukkan bahwa jaringan lebih tidak sensitif terhadap perubahan dosis total radiasi.⁸

Studi lebih lanjut kemudian menggambarkan rasio α/β yang lebih representatif untuk digunakan pada manusia, karena bagaimanapun juga pasti terdapat perbedaan dengan hewan coba. Selama ini, untuk kemudahan penghitungan, digunakan rasio α/β generik untuk efek akut seluruh jaringan normal dan tumor adalah 3 dan untuk efek lambat adalah 10. Pola penggunaan demikian tidak dianjurkan lagi, mengingat variabilitas dari masing-masing organ yang cukup besar serta karakteristik masing-masing tumor yang berbeda.⁸

3. Aplikasi Linear Kuadratik

a. Justifikasi Penilaian Klinis Untuk Fraksinasi

Konsep dasar dari fraksinasi ditemukan ketika dilakukan percobaan untuk mensterilkan domba jantan pada tahun 1920-1930an. Pada percobaan tersebut disimpulkan bahwa tujuan mensterilkan; yang dianalogkan dengan tumor, dapat dicapai dalam beberapa dosis terbagi, dan tanpa menimbulkan efek signifikan pada kulit skrotum, yang dianalogkan dengan efek samping pada jaringan sehat.^{1,2}

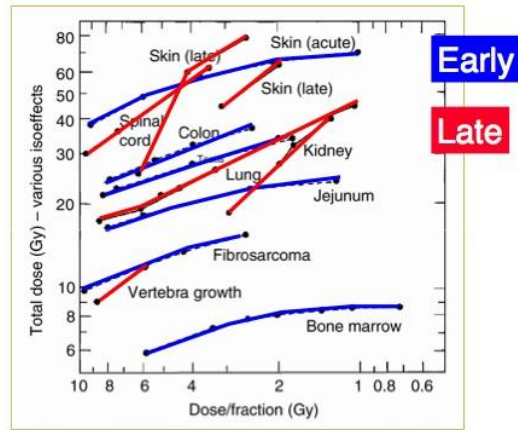
Hubungan antara dosis total dan dosis perfraksi untuk *late responding tissue*, *acute responding tissue* dan tumor memberikan informasi dasar yang diperlukan untuk mengoptimalkan terapi radiasi dengan cara menyesuaikan dosis per fraksi dan jumlah fraksinasi yang akan diberikan.⁸

Salah satu publikasi penting dalam sejarah radioterapi adalah publikasi mengenai survei dari efek isoelek dari berbagai jaringan normal, pada hewan coba tikus. Masing-masing dari investigasi yang dimasukkan ke

dalam grafik ini adalah studi dari respons jaringan normal terhadap radiasi terfraksinasi menggunakan serangkaian tingkat dosis perfraksi. Untuk meminimalisir efek repopulasi, studi dibatasi hanya pada OTT/ *overall treatment time pendek* dengan penggunaan radiasi multipel perhari sehingga hasilnya murni merupakan pengaruh dari dosis perfraksi terhadap respons, tanpa keterlibatan faktor perancu berupa kemungkinan repopulasi.⁸

Bila sumbu vertikal dideduksikan sebagai dosis toleransi jaringan, dapat disimpulkan bahwa dengan menggunakan dosis perfraksi yang lebih rendah akan lebih menghindari/ sparing efek lambat bila dosis total juga disesuaikan agar reaksi akut tidak bertambah.⁸

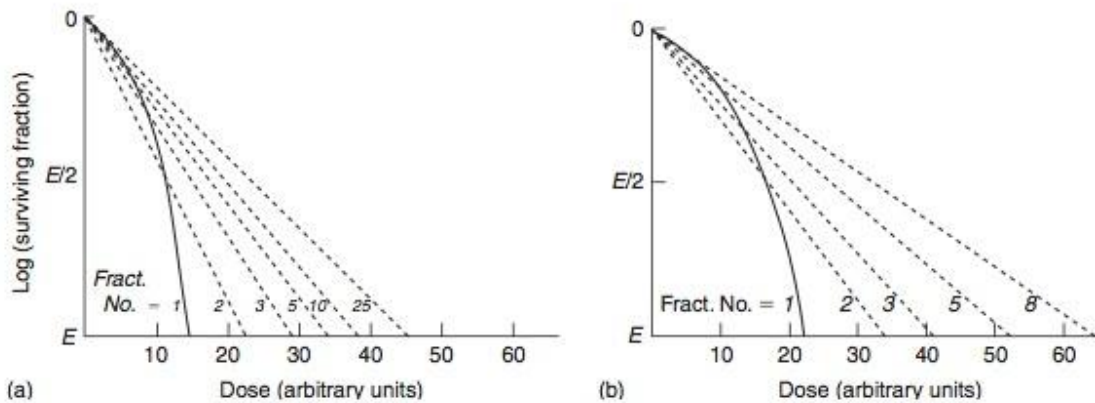
Model linear kuadratik dapat digunakan untuk menggambarkan hubungan antara dosis total isoeftif dengan dosis perfraksi pada fraksinasi. Model ini merupakan landasan kuantitatif pada dosis agar reaksi akut



Thames et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 8, 219, 1982

Gambar 9. Kurva isoeftif berbagai jaringan⁹

dan lambat yang terjadi masih dalam batas toleransi tanpa mengurangi kontrol lokal pada tumor, pada saat terjadi perubahan dosis perfraksi dan dosis total dalam terapi yang diberikan pada pasien.



Gambar 10. Survival curve skematik untuk sel-sel target pada (a) acute responding normal tissue (b) late responding normal tissue.¹⁰

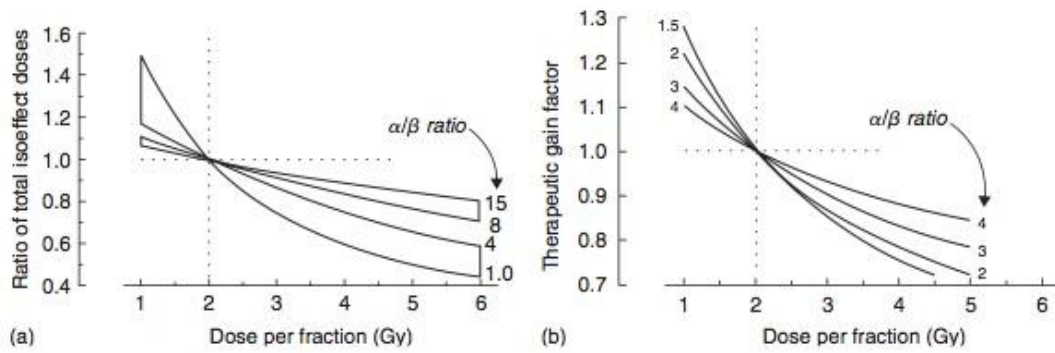
Pada gambar a di atas ditunjukkan mengenai efek akut pada jaringan normal, E adalah jumlah surviving fraction yang dihitung secara logaritmik. Pada pemberian dosis awal di garis tebal, jumlah surviving fraction sebesar E/2 dapat dicapai dengan pemberian kurang lebih 11 Gy, dan jumlah sebesar E dicapai dengan pemberian dosis tambahan sebesar yang sama. Jumlah E tersebut juga dapat dicapai dengan pemberian langsung sebesar 14 Gy. Jadi 22 Gy dalam 2 fraksi memiliki isoeftif total dosis yang sama dengan 14 Gy untuk efek akut. Gambar b juga memiliki makna yang sama, tetapi pada kurva, dapat terlihat bahwa rasio α/β lebih kecil, dengan kelengkungan yang lebih besar, sehingga isoeftif total dosis meningkat lebih banyak dan cepat dengan peningkatan jumlah fraksi.¹⁰

Untuk penghitungan isoeftif dalam berbagai jaringan, nilai E dan α adalah konstan, sehingga dapat ditarik suatu persamaan isoeftif yang berguna untuk berbagai perhitungan dosis fraksinasi. Persamaan ini pertama kali ditemukan oleh Withers et al pada tahun 1983,

dan digunakan secara luas untuk perhitungan dosis ekuivalen.¹⁰

$$\frac{D_2}{D_1} = \frac{d_1 + (\alpha/\beta)}{d_2 + (\alpha/\beta)}$$

Lebih lanjut lagi, dapat dilihat dari gambar di bawah ini, bila dosis perfraksi dinaikkan di atas dosis referensi 2 Gy, dosis isoeftif turun lebih cepat untuk *late responding tissue* dibandingkan dengan *early responding tissue*. Hal sebaliknya terjadi bila dosis diturunkan di bawah 2 Gy, maka dosis isoeftif akan meningkat cepat pada *late responding tissue*. *Late responding tissue* lebih sensitif terhadap perubahan dosis perfraksi.¹⁰



Gambar 11(a). kurva isoeфек berdasar model linear kuadratik dari beragam rasio α/β . (b). kurva keuntungan terapi yang didapatkan dari berbagai rasio α/β pada jaringan normal.¹⁰

Dosis lebih dari 2 Gy perfraksi dapat disebutkan sebagai hipofraksinasi dan dosis di bawah 2 Gy perfraksi disebut hiperfraksinasi. Terminologi tersebut dengan dasar hipofraksi melibatkan fraksi yang lebih sedikit, sementara hiperfraksinasi melibatkan fraksi yang lebih banyak. Dalam hal ini *overall treatment time* maupun jarak waktu antar fraksi diabaikan.

Hiperfraksi diprediksikan lebih menguntungkan dari segi terapeutik dan hipofraksinasi sebaliknya. Meskipun demikian, hipofraksinasi dapat digunakan sebagai salah satu cara paling tepat untuk mempercepat terapi dengan memperpendek *overall treatment time*. Pada beberapa jenis tumor, hal ini menguntungkan untuk memperpendek jadwal dibandingkan dengan jadwal yang lebih panjang baik dalam hal kontrol tumor maupun efek jaringan lambat. Harus diperhatikan juga bahwa hal ini tidak berlaku pada beberapa tumor dengan rasio α/B rendah. Jika pada kasus tertentu total dosis tidak dapat dinaikkan sampai pada dosis perfraksi maksimal dari *late responding tissue* karena adanya efek akut yang berat, maka keuntungan terapi dari hiperfraksinasi juga akan lebih kecil.¹⁰

b. Interpretasi *Treatment Planning*

Pada *treatment planning*, tujuan yang ingin dicapai adalah mendapatkan distribusi dosis yang sehomogen mungkin pada jaringan tumor. Ada kalanya dalam pembuatan *treatment planning*, terdapat *hot spot*. *Hot spot* tersebut tidak hanya memperoleh dosis total yang lebih besar, tetapi juga dosis perfraksi yang lebih besar. Fenomena ini disebut dengan *double trouble phenomenon*, istilah tersebut ditemukan oleh Withers.¹¹

Demikian juga halnya dengan adanya *geographic miss* ataupun pertemuan antara dua lapangan yang memungkinkan terjadinya bagian yang mengalami hot spot ataupun cold spot. Ada kemungkinan terdapat bagian-bagian tertentu yang mendapatkan dosis perfraksi serta total dosis lebih kecil atau lebih besar dari dosis yang terencana, tapi “tidak terlihat”.

Perbedaan dosis total dan dosis perfraksi ini mempunyai efek radiobiologis yang berbeda. Secara radiobiologis, jaringan yang mendapatkan dosis perfraksi lebih besar akan mengalami efek lambat yang lebih besar. Begitu pula harus diperhatikan rasio α/β , karena tiap sel dan jaringan memiliki rasio yang berbeda.^{11,12} Contohnya: dosis 35% pada jaringan otak tidak akan ‘sama’ dengan pada medulla spinalis, karena rasio α/B yang berbeda antar keduanya.

Evaluasi secara radiobiologis mencakup dosis perfraksi dan total dosis, terutama pada volume yang besar dan variasi dosis yang banyak, serta dimana ada kemungkinan pemberian dosis perfraksi yang lebih besar. Meskipun tidak rutin dilakukan, pertimbangan radiobiologis dalam penilaian DVH sebaiknya dilakukan pada pasien yang mengalami efek samping.

Untuk mencegah terjadinya fenomena tersebut, dapat dilakukan dengan:^{11,12}

- IMRT, memungkinkan untuk distribusi dosis homogen pada volume tumor dengan mengurangi efek pada jaringan sehat. Meskipun demikian pada IMRT juga harus dilakukan dengan sangat hati-hati, karena sangat rentan terjadinya *geographic miss* bila terjadi perubahan sedikit saja, baik itu dalam hal *positioning*, habitus pasien, maupun pembesaran atau pengecilan tumor.
- Selain penghitungan isodosis secara fisika, dilakukan juga penghitungan secara radiobiologis, sehingga dapat juga dilakukan perhitungan dosis biologis ekuivalen untuk yang “*underdose*” maupun “*overdose*”

c. Penghitungan Dosis Ekuivalen Secara Biologi

Kasus paling sederhana yang harus diperhatikan adalah ketika melakukan perubahan dosis per fraksi tanpa merubah keseluruhan waktu terapi dan ketika reparasi sel inkomplit antara dosis per fraksi diabaikan.¹² Formula Wither digunakan untuk merubah dosis keseluruhan (D) yang diberikan dosis per fraksi (d) menjadi dosis isoepektif pada 2Gy perfraksi :

$$EQD_2 = D \frac{d + (\alpha/\beta)}{2 + (\alpha/\beta)}$$

Pada persamaan diatas terlihat bahwa satu-satunya parameter dalam formula tersebut adalah rasio α/β , yang merupakan parameter penting. Dapat disimpulkan bahwa semua penghitungan dosis biologis akan dimulai dengan mencari terlebih dahulu rasio α/β tumor atau jaringan normal pada situasi klinis tersebut.

d. Limitasi Aplikasi Linear Kuadratik

- Dosis yang terbaik digunakan adalah dalam jangkauan 1-5 Gy, ekstrapolasi di luar dosis tersebut memerlukan pengawasan khusus
- Parameter klinis pada manusia sebaiknya selalu digunakan, kapanpun mungkin, apabila tidak tersedia data yang dibutuhkan, dapat digunakan parameter dari hewan coba sebagai panduan tetapi dengan evaluasi klinis secara ketat
- Adanya faktor-faktor tambahan yang harus dipertimbangkan dalam respons jaringan, secara klinis, misalnya faktor sensitivitas intrinsik, oksigenasi jaringan, dan lain-lain
- Terapi secara multimodalitas akan memberikan efek yang berbeda dengan radiasi saja, sehingga tidak dapat

digunakan parameter yang berasal dari studi/ penelitian menggunakan radiasi saja.

Kesimpulan

- Model linear kuadratik menggambarkan mekanisme kematian sel, baik sel normal maupun sel ganas.
 - Model linear kuadratik adalah model matematis yang disusun dari data eksperimental. Model ini membantu dalam perencanaan terapi radiasi karena dapat memberikan prediksi klinis dari hasil terapi, yang mencakup respon memberikan gaml
- Lebih lanjut lagi, dengan kerangka konsep inilah dapat membantu untuk melakukan interpretasi dari *treatment planning* yang baik sehingga menghindari fenomena *double-trouble*.
- Persamaan dosis ekuivalen secara biologis diturunkan dari model linear kuadratik, yang berguna dalam bidang radiobiologi kuantitatif, terutama untuk melakukan penghitungan dosis dalam fraksinasi.
 - Sebagai model matematis, linear kuadratik memiliki beberapa limitasi sehingga tidak dapat diaplikasikan pada semua keadaan.

Daftar Pustaka

1. Halperin, Edward C.; Perez, Carlos A.; Brady, Luther W et al. The Discipline of Radiation Oncology. In: Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2008. Chapter 1; p. 1-39
2. Hall, Eric J. Radiobiology for The Radiologist. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 30-45
3. McBride, William C.; Withers, H. Rodney; Biologic Basis of Radiation Therapy. In: Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2008. Chapter 2; p.76-108
4. Wouters, Bradley G. Cell death after irradiation: how, when and why cells die. In: Michael J, Albert vdK, editors. Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. Chapter 3: p.27-39.
5. Dörr W.; Hendry JH. Consequential Late Effects in Normal Tissues. In: Radiotherapy Oncology. 2001 Dec;61(3):223-31.
6. Beyzadeoglu, Murat; Ozyigit, Gokhan; Ebruli; Cuneyt. Basic Radiation Oncology. New York: Sringer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. p 71-141
7. Joiner, Michael. Quantifying cell kill and cell survival. In: Michael J, Albert vdK, editors. Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. Chapter 4: p.41-50.
8. Gunderson; Tepper. Clinical Radiation Oncology. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p 37-41
9. Thames, Howard D; Withers, H.Rodney; Peters, Lester J.;Fletcher, Gilbert. Changes in early and late radiation response with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. In: International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics. 1982 Feb;8(2):219-226
10. Joiner, Michael; Bentzen, Soren M. Fractionation: the linear-quadratic approach. In: Michael J, Albert vdK, editors. Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. Chapter 8: p102-109.
11. Barrett, Ann; Dobbs, Jane; Morris, Stephen; Roques, Tom. Practical Radiotherapy Planning. 4th edition. Great Britain: Hodder Arnold; 2009. 32-35
12. Joiner, Michael; Bentzen, Soren M. The linear-quadratic approach in clinical practice. In: Michael J, Albert vdK, editors. Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. Chapter 9: p120-123,130-131.