

PENATALAKSANAAN TERAPI RADIASI PADA KEGANASAN RONGGA MULUT

R. Susworo^{*}, Ratna Meidyawati^{}, Harum Sasanti^{***}**

^{*}Bagian Radiologi, Sub Bagian Radioterapi Fakultas Kedokteran

^{**}Bagian Ilmu Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi

^{***}Bagian Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Indonesia

R. Susworo, Ratna Meidyawati, Harum Sasanti: Penatalaksanaan Terapi Radiasi Pada Keganasan Rongga Mulut *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia* 2003; 10 (Edisi Khusus):989-994

Abstract

Radiotherapy as a treatment modality, aside from other modalities such as surgery and chemotherapy, has been achieved not far off the discovery of X ray at the end of 19th century. Combined external radiation and brachytherapy on the treatment of oral cavity malignancies has shown good result with reasonable toxicities. Mechanism of radiotherapy, radiophysics and radiobiology will be discussed briefly on this paper. The indications of radiotherapy and toxic effects may arise will also be discussed.

Key words: Radiotherapy; radiophysics; radiobiology.

Pendahuluan

Terapi radiasi merupakan metode pengobatan penyakit-penyakit keganasan dengan menggunakan sinar peng-ion. Saat ini radioterapi telah diterima sebagai salah satu jenis terapi penting untuk penyakit tersebut disamping pembedahan dan kemoterapi. Metode ini mulai digunakan orang sebagai salah satu jenis pengobatan tumor ganas tidak lama setelah penemuan sinar X oleh WC Röntgen pada akhir abad XIX. Selanjutnya penemuan ini dilanjutkan dengan berbagai temuan ilmiah seperti sifat-sifat radioaktivitas yang dipelajari oleh Becquerel dan penggunaan radium sebagai terapi radiasi kanker leher rahim oleh Pierre dan Marie Curie.¹

Dengan berjalannya waktu, perkembangan berbagai ilmu dan teknologi berjalan terus menerus termasuk berkembangnya ilmu radiobiologi dan radiofisika sebagai ilmu dasar terapi radiasi. Kemajuan berbagai teknologi canggih ini memungkinkan dilakukan terapi radiasi dengan tingkat ketepatan yang tinggi yang sejalan dengan tujuan terapi radiasi yakni mengeradikasi tumor semaksimal mungkin, tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya, dengan harapan memperbaiki kualitas hidup dan memperpanjang kelangsungan hidup penderita.²

Dasar Fisik Radiasi

Sinar peng-ion adalah gelombang elektromagnetik (photon) atau partikel berenergi yang akan menimbulkan proses ionisasi bila melewati berbagai materi

biologik. Terdapat 2 golongan besar sinar peng-ion yaitu pertama, gelombang elektromagnetik, yang terdiri dari sinar X dan gamma. Sinar ini merupakan gelombang yang mempunyai energi tanpa mempunyai massa dan muatan serta tidak dipengaruhi oleh medan magnet, sehingga mempunyai daya tembus yang dalam. Sinar gamma dihasilkan dari inti atom. Sinar peng-ion kedua adalah kelompok partikel yang mempunyai massa dan muatan, misalnya yang bermuatan positif adalah proton dan helium. Elektron merupakan partikel bermuatan negatif sedangkan neutron merupakan contoh partikel tanpa muatan.¹

Pada saat sinar peng-ion tersebut melewati materi organik akan terjadi interaksi berupa pemindahan energi. Interaksi ini menyebabkan proses perpindahan elektron dari orbit di sekitar inti atom atau molekul yang dilewati, sehingga atom atau molekul tersebut akan mempunyai kelebihan muatan positif yang dikenal sebagai ion. Proses tersebut dikenal sebagai proses radiasi ionisasi. Interaksi yang menyebabkan transfer energi tanpa terjadi pelepasan elektron disebut proses eksitasi.² Akibat proses tersebut di atas berbagai molekul dalam sel berubah karena absorpsi energi tersebut

Berbagai sumber sinar pengion.³

Generator listrik yang menghasilkan sinar X, elektron, atau berbagai partikel peng-ion lainnya. Berdasarkan besar energi sinar peng-ion yang dihasilkan, pesawat radiasi dibagi dalam :

Jenis ortovolt, yang menghasilkan sinar X dengan energi 50-300 kilo volt dan dihasilkan oleh tabung rontgen. Jenis sinar ini dibagi lagi berdasarkan besarnya energi yang dihubungkan dengan penggunaannya menjadi kelompok permukaan (superfisial), medium dan dalam (*deep*).

Jenis megavolt, menghasilkan sinar dengan energi minimal 1 mega-volt. Namun yang digunakan sebagai pengobatan bertenaga antara 4 sampai 10 megavolt.

Sumber alamiah, yang dihasilkan dari proses peluruhan radioisotop dan dapat menghasilkan sinar alfa, beta maupun

gamma. Radioisotop yang digunakan adalah Cobalt 60, Caesium 137, Iridium 192, Radium 226, Jodium 131 dll.

Dasar Biologi Radiasi

Terapi radiasi adalah salah satu metode pengobatan yang efektif untuk tumor ganas. Pengetahuan biologi radiasi menjabarkan mengenai kerusakan yang disebabkan oleh radiasi pada jaringan normal atau tumor, toleransi dari jaringan normal, mekanisme perbaikan dan peranan radiasi.⁴

Efek biologik radiasi terlihat adanya penyerapan energi pada sistem kehidupan. Efek fisik pertama yaitu adanya proses ionisasi dan eksitasi. Keadaan ini menghasilkan reaksi fisikokimia. Proses tersebut menghasilkan radikal bebas dan menyebabkan perubahan kimia. Perubahan tersebut mempengaruhi sistem biologi. Sel-sel akan mati dan pada beberapa keadaan sebelum sel tersebut mati mengalami siklus mitotik.⁵

Efek radiasi pada tingkat molekuler

Proses ionisasi dan eksitasi dapat mengenai materi biologik yang dilalui secara acak, sehingga perubahan akibat radiasi tersebut dapat terjadi pada setiap molekul di dalam sel. Akan tetapi telah diketahui bahwa penyebab utama kematian sel adalah kerusakan pada DNA. Kerusakan DNA yang dapat terjadi antara lain *single* atau *double strand breaks* rantai DNA, perubahan atau kehilangan basa-basa pembentuk DNA, terjadi *cross-links* antar DNA dan protein kromosom. Adanya kerusakan-kerusakan DNA ini akan menginduksi proses reparasi, yang dapat berlangsung secara sempurna, maupun sebagian.¹

Kerusakan akibat terjadinya ionisasi DNA dikenal sebagai efek langsung, sedangkan efek tidak langsung timbul akibat terjadinya ionisasi molekul air yang terutama terdapat pada sitoplasma. Proses ionisasi ini menyebabkan terbentuknya radikal bebas, misalnya hidroksil radikal, superoksida, dan hidrogen peroksida yang sangat destruktif. Proses fisika dan kimia awal ini mengakibatkan proses biokimia dan interaksi biologik

berkelanjutan pada intrasel dan ekstrasel dengan akibat terjadinya kerusakan sel dan jaringan. Salah satu faktor yang mempengaruhi kepekaan sel terhadap radiasi adalah kadar oksigen dalam jaringan, makin banyak kandungan sel anoksik dalam jaringan makin resisten terhadap radiasi.

Efek radiasi pada tingkat seluler

Efek radiasi menyebabkan hambatan pada proses reproduksi, hambatan pada siklus proliferasi sel (*G2 mitotic delay*) serta induksi terjadinya aberasi kromosom dan mutasi. Pada tingkat seluler ini akibat radiasi adalah berupa efek kematian.

Reaksi jaringan terhadap dosis fraksi

Tujuan terapi radiasi adalah mengeradikasi tumor *in vivo* dengan memberikan sejumlah dosis radiasi yang diperlukan secara tepat pada daerah target radiasi, tanpa menimbulkan kerusakan yang berlebihan pada jaringan sehat di sekitarnya.

Respon jaringan terhadap radiasi dosis tunggal adalah berhubungan erat dengan kinetika sel dalam bentuk proliferasi. Namun, dalam praktek sehari-harinya, radiasi lebih sering diberikan dalam beberapa fraksi. Biasanya 5 kali dalam seminggu selama 4 sampai 6 minggu. Dengan cara ini, destruksi jaringan tumor menjadi lebih efektif, sedangkan kerusakan jaringan sehat dapat dikurangi.

Dosis radiasi dinyatakan dengan satuan *gray* (Gy) yaitu jumlah energi yang diabsorpsi tiap unit massa. Satu Gy merupakan 1 joule / kg dan 1 Gy nilainya sama dengan 100 cGy. Pada metode konvensional, dosis tiap fraksi yang diberikan adalah 200 cGy D.T (dosis tumor) diberikan 5 kali dalam seminggu untuk tumor primer maupun kelenjar. Proses yang penting dan berhubungan dengan pemberian radiasi secara fraksinasi ialah apa yang dikenal sebagai 4 R yaitu Reparasi, Reoksigenisasi, Redistribusi dan Repopulasi. Sifat-sifat tersebut adalah:

Reparasi, adalah proses sel normal untuk melakukan perbaikan kerusakan DNA akibat radiasi. Pada kebanyakan tumor

ganas terdapat gangguan melakukan proses ini, sehingga pada radiasi ulangan akan terjadi kematian/kerusakan sel-sel tumor yang lebih banyak dari jaringan normal sekitarnya, yang telah menjalani proses reparasi secara sempurna selama interval radiasi.

Reoksigenisasi. Pertumbuhan jaringan tumor yang cepat umumnya tidak dapat diimbangi oleh pertumbuhan vaskuler, sehingga terjadilah fokus fokus hipoksik jaringan yang akan diikuti oleh proses nekrosis. Sel yang hipoksik terbukti kurang sensitif terhadap radiasi dibandingkan sel yang banyak oksigennya dengan rasio 1 : 3. Banyaknya jaringan yang hipoksik pada tumor menyebabkan kegagalan terapi radiasi. Sel hipoksia dapat dikurangi dengan menggunakan jadwal pengobatan secara fraksi karena proses reoksigenisasi terjadi selama waktu antar fraksi.

Redistribusi, terdapat perbedaan radiosensitivitas setiap sel pada fase siklus proliferasi sel. Sel lebih sensitif pada batas G1-S dan G2-M. Sesudah radiasi pertama diberikan, terjadi kematian sebagian sel, terutama sel yang berada pada fase peka terhadap radiasi yaitu pada batas G1-S dan G2-M. Sedangkan sel-sel lain, yaitu sel yang berada pada fase resisten seperti pada fase S akan tetap hidup. Mengikuti daur sel yang normal, sel-sel yang masih hidup akan memasuki fase-fase berikutnya yang bersifat peka ataupun resisten terhadap radiasi.

Dalam jaringan yang terdiri atas sel-sel dengan kecepatan membelah diri yang tinggi akan didapatkan berbagai fase dari populasi sel pada suatu waktu, sehingga kepekaan terhadap radiasi tinggi. Sebaliknya pada sel-sel dengan kecepatan membelah diri yang lambat, sel yang tertinggal terutama sel pada fase resisten, dan akan tetap berada pada fase tersebut pada saat pemberian radiasi berikutnya sehingga lebih resisten terhadap radiasi.

Jaringan normal mempunyai kecepatan membelah diri yang lambat, akumulasi sel pada fase mitosis adalah rendah sekali sehingga diharapkan terjadi kerusakan yang relatif lebih banyak pada jaringan tumor daripada jaringan normal.

Repopulasi, merupakan sifat sel untuk melanjutkan proses proliferasi dalam masa radiasi. Berdasarkan penelitian terakhir, terdapat percepatan sel tumor dalam melakukan proses ini setelah sejumlah tertentu pemberian bahan sitotoksik termasuk radiasi dan kemoterapi. Hal ini perlu diketahui dan diwaspadai untuk tidak lagi melakukan perpanjangan waktu total radiasi, terutama bagi sel tumor dengan sifat aktifitas proliferasi yang tinggi.

Metode pemberian radiasi

Terapi radiasi dilaksanakan dengan 2 metode yakni, radiasi eksternal apabila terdapat jarak antara sumber radiasi dengan organ dan brakhiterapi apabila sumber radiasi ditanamkan pada tumor. Metode radiasi eksternal dapat melingkupi seluruh tumor primer dan kelenjar getah bening sekitarnya, namun di lain pihak jaringan sehat pun akan terikut serta dalam radiasi dalam jumlah yang relatif banyak. Dengan demikian terdapat limitasi dosis. Sedangkan pada brakhiterapi, jangkauan radiasi hanya terbatas pada tumor primer sehingga dosis maksimal dapat diberikan tanpa mengenai jaringan sehat sekitarnya. Kombinasi kedua metode tersebut akan memberikan hasil pengobatan yang optimal.

Radiasi dapat diberikan sebagai kombinasi dengan modalitas pengobatan lain atau sebagai terapi tunggal. Kombinasi terapi radiasi dengan pembedahan dapat dilakukan pra bedah, pasca bedah atau intraoperatif, dengan tujuan yang berbeda beda. Pada berbagai jenis kanker, terapi radiasi dapat berfungsi sebagai modalitas tunggal dan memberikan hasil yang kompetitif dengan pembedahan namun angka mortalitas yang rendah serta dapat mempertahankan fungsi organ. Sebagai contoh adalah pada pengobatan kanker nasofaring stadium dini, kanker leher rahim, kanker lidah bagian anterior, kanker pita suara T1 dan T2, dan beberapa jenis lainnya.² Untuk memperoleh hasil pengobatan yang optimal maka radiasi eksternal seringkali dikombinasikan dengan metode radiasi brakhiterapi.

Terapi radiasi pada kanker rongga mulut

Angka kanker rongga mulut di Indonesia tergolong kecil yaitu sekitar 3,5 perseratus ribu penduduk.⁷ Menurut Tambunan⁸, frekuensi kanker mulut di Indonesia sebesar 3-5% dari seluruh kasus kanker yang ada, dan termasuk dalam salah satu dari sepuluh jenis kanker terbanyak di Indonesia. Sebenarnya kanker rongga mulut dimasukkan di dalam kelompok kanker kepala dan leher, bersama dengan kanker di bidang Telinga Hidung dan Tenggorokan. Yang termasuk kanker rongga mulut meliputi kanker pada mukosa pipi, lidah, dasar mulut, alveolus dan palatum keras, trigonum retromolar, bibir, basis lidah, tonsil, palatum lunak dan dinding posterior faring.⁹

Radioterapi pada kanker rongga mulut dapat diberikan sebagai terapi tunggal atau merupakan kombinasi dengan terapi bedah. Indikasi terapi radiasi maupun pembedahan memiliki batasan-batasan kriteria masing-masing. Karakter tumor primer, stadium penyakit serta keadaan umum pasien mempengaruhi kriteria tersebut. Hanya tumor dini yang akan memberikan hasil pengobatan yang memuaskan dengan pemberian terapi bedah saja atau terapi radiasi saja. Sedangkan tumor yang lebih lanjut pada umumnya tidak memberikan hasil pengobatan yang memuaskan pada pemberian terapi tunggal baik bedah maupun terapi radiasi. Pada keganasan yang telah mengalami metastasis ke kelenjar getah bening regional, pemberian kemoterapi ajuvan diharapkan dapat mencegah terjadinya metastasis jauh.

Pada kasus-kasus tertentu terapi radiasi dapat memberikan hasil pengobatan yang kompetitif dibandingkan pembedahan dalam hal kesintasan hidup maupun kontrol tumor. Tetapi dalam hal ini radioterapi memperlihatkan keunggulannya dengan kemampuannya memelihara fungsi organ, seperti pada kanker pita suara dini, kanker lidah dan beberapa jenis lain. Angka mortalitas kasus yang memperoleh radioterapi lebih kecil daripada pembedahan. Karena kelebihan ini serta adanya faktor dimana pada jenis dan lokasi tertentu suatu kanker tidak mungkin

dilakukan operasi, maka pada kondisi ini terapi radiasi menjadi pengobatan terpilih yang berdiri sendiri. Sedangkan stadium kanker yang akan menentukan apakah terapi radiasi yang diberikan ditujukan untuk kuratif atau paliatif.

Untuk dapat mengontrol tumor yang telah mencapai stadium lanjut diterapkan kombinasi atau gabungan antara pembedahan dengan terapi radiasi. Ada 5 hal yang perlu dinilai untuk memastikan indikasi terapi gabungan ini yaitu:^{10,11}) 1) Bila tumor tidak dapat dikontrol melalui terapi tunggal; 2) Bila diperkirakan ada metastasis limfatikus meskipun tumor dapat terkontrol; 3) Bila diduga akan ada sisa tumor yang tertinggal setelah pembedahan atau radiasi; 4) Bila sudah mencapai stadium III dan IV; dan 5) Pada tumor-tumor tertentu secara selektif misalnya sarkoma.

Komplikasi Pengobatan Radiasi Pada Kanker Rongga Mulut

Khususnya untuk kanker rongga mulut, efek samping radioterapi menjadi problem yang mengganggu mengingat penyakit primer yang harus diobati terletak pada lokasi itu yang pasti sejak timbulnya, sudah menjadi pengganggu fungsi rongga mulut. Pemberian radiasi akan meningkatkan efek kekeringan mukosa mulut. Efek radiasi pada jaringan sehat pada pengobatan kanker rongga mulut dapat bermanifestasi berupa hiperemia pada kulit yang akan diikuti dengan hiperpigmentasi. Pada mukosa mulut terjadi mukositis berupa hiperemia yang seringkali disertai manifestasi infeksi terutama oleh jamur yang akan memperburuk kondisi penderita. Disgeusia salah satu gejala yang dikeluhkan pasien merupakan akibat proses inflamasi mukosa lidah sehingga *taste buds* akan berada pada suatu kedalaman yang tidak tercapai oleh agen makanan. Selain itu karena terjadi hipofungsi kelenjar liur terjadilah *scrostomia* yang akan meningkatkan frekuensi terjadinya karies.

Komplikasi akut yang terjadi perlu dihindari dengan mengupayakan tindakan pencegahan semaksimal mungkin. Morbiditas tambahan yang menyulitkan pasien, akan mengganggu kesinambungan

radioterapi. Hal ini juga dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien. Upaya pencegahan dapat dilaksanakan melalui kerjasama yang erat antara ahli radioterapi dengan dokter gigi mulai sejak sebelum operasi/radiasi, selama dan sesudah radiasi.¹²

Sedangkan komplikasi lambat paling berat dan sulit diatasi adalah terjadinya osteoradionekrosis. Pada jaringan tulang yang mengalami nekrosis terjadi perubahan yang meliputi terjadinya nekrosis endotelial, hialinisasi, trombusis vaskuler, fibrosis periosteal, kematian osteosit dan osteoblas, serta fibrosis di rongga-rongga sumsum tulang. Pada umumnya nekrosis terjadi pada tulang mandibula yang telah memperoleh radiasi dosis tinggi yang kemudian diikuti oleh trauma. Penanganan kausal kasus nekrosis tulang tidak spesifik. Beberapa metode dimajukan seperti pemberian dosis antibiotik tinggi, reseksi tulang mandibula sebagian dan oksigen hiperbarik.

Kesimpulan

Radioterapi merupakan salah satu metode pengobatan penyakit keganasan yang telah diterima sejak lama. Pemberian radiasi dapat sebagai modalitas tunggal, dapat berkombinasi dengan terapi pembedahan maupun khemoterapi. Kombinasi radiasi eksterna dengan brakhiterapi telah terbukti dapat meningkatkan kurabilitas terapi.

Daftar Pustaka

1. Bristow RG, Hill RP. Molecular and Cellular Basis of Radiotherapy. In : *The Basic Science of Oncology*. Editor Tannock IF, Hill RP. 3rd ed. Singapore. McGraw-Hill. 1998: 295-310.
2. Hellman S. Principles of Cancer Management: Radiation Therapy. In : *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Vol : 1. Editor : DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. 5th ed. Lippincott-Raven Publisher. Philadelphia. 1997: 307.
3. Joshi RC, Souza HD, Ganesh T, Kumar R. Basic Radiation Physics. In : *Textbook of*

- radiation oncology, Principles and practice.* Editor : Rath GK, Mohanti BK. 1st ed. B.I. Churchill Livingstone Pvt Ltd. New Delhi. 2000: 25-27.
4. Purdy JA, Glasgow GP, Lightfoot DA. Principles of radiologic physics, dosimetry and treatment planning. In: *Principles and practice of radiation oncology.* Editor : Perez CA, Brady LW. Philadelphia: J.B Lippincott Company. 1992: 182.
 5. Pant GS. Radiation Biology. In : *Textbook of radiation oncology, Principles and practice.* Editor : Rath GK, Mohanti BK. 1st ed. B.I. Churchill Livingstone Pvt Ltd. New Delhi. 2000: 57-62.
 6. Wong CS, Hill RP. Experimental Radiotherapy. In : *The Basic Science of Oncology.* Editor Tannock IF, Hill RP. 3rd ed. Singapore. McGraw-Hill. 1998: 322.
 7. Setiadi L, Suriadi, Sriwidodo SO, Yuwono V. *Kanker Mulut di Indonesia.* Naskah Ilmiah KPPiKG-FKG UI. 1986: 259-64.
 8. Tambunan GW. *Diagnosis dan Tatalaksana Sepuluh Jenis Kanker Terbanyak di Indonesia.* Penerbit Buku Kedokteran (EGC). 1991: 185-97.
 9. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Dental Management of The Medically Compromised Patient.* 5th ed. 1997: 316-44.
 10. Rath GK, Monti BK. *Textbook of Radiation Oncology, Principle and Practice.* B.I Churchill Livingstone Pvt Ltd. New Delhi. 2000.
 11. Van De Velde CJH, Bosman FT, Wagener DJT. *Onkologi* Ed.5. Yogyakarta. Panitia Kanker RSUP Dr Sardjito. 1996: 201-332

