

## PERAN RADIASI DALAM PENANGANAN ADENOMA HIPOFISE

Soehartati Gondhowiardjo<sup>1</sup>, Renindra Ananda Aman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sub Bagian Radioterapi, Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia/  
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta 10430, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional  
Cipto Mangunkusumo, Jakarta 10430, Indonesia

*E-mail: gondhow@link.net.id*

### Abstrak

Adenoma hipofise adalah tumor yang walaupun mempunyai gambaran histopatologi jinak, akan tetapi seringkali memberikan penampakan klinis yang tidak ringan. Penampakan klinis ini dapat merupakan efek dari adanya masa tumor, gangguan hormonal, atau keduanya. Disamping itu, tumor ini sering kali mengalami kekambuhan setelah terapi. Penanganan jenis tumor ini banyak mengalami kemajuan dengan adanya perbaikan baik teknik berbagai modalitas terapi yang digunakan yaitu pembedahan dan radiasi, maupun ditemukannya berbagai obat. Penanganan multimodalitas seringkali diperlukan dalam penanganan adenoma hipofise untuk mendapatkan hasil terapi yang optimal. Radiasi merupakan salah satu agen sitotoksik dengan menggunakan sinar pengion yang banyak digunakan dalam pengobatan adenoma hipofise bersama dengan modalitas terapi lainnya. Pemberian radiasi pasca pembedahan terbukti menurunkan angka kekambuhan (22-71% vs 8-23%) secara bermakna. Saat ini telah terjadi perkembangan yang pesat dalam teknik pemberian radiasi pada adenoma hipofise. Perkembangan tersebut didasari baik oleh perbaikan pengetahuan dalam bidang teknologi komputer dan peralatan radiasi, maupun oleh berkembangnya pengetahuan dalam bidang biologi seluler maupun molekuler baik jaringan sehat maupun tumor. Tujuan untuk mengembangkan teknik dan metode radiasi adalah supaya mendapatkan dosis radiasi yang tinggi dan homogen di daerah target radiasi dengan dosis serendah mungkin pada jaringan sehat di sekitarnya. Dengan berbagai perkembangan ilmu pengetahuan maupun teknologi, khususnya sehubungan dengan ilmu komputer, maka terjadi perkembangan dalam metode maupun teknik radiasi. Makalah ini membahas berbagai aspek penggunaan radiasi yang mutakhir dalam penanganan adenoma hipofise.

### Abstract

**The Role of Irradiation in Hypophyseal Adenoma.** Pituitary adenomas are histopathologically benign, however the clinical presentations are often quite severe. These clinical signs are due to the tumor mass effect, hormonal disturbances or both. Besides that, these tumors often recurred after treatment. The treatment of pituitary tumors have developed greatly with the improvement of techniques of several modalities such as surgery, radiation and medication. Multimodality treatment is often used for optimal results in treating these tumors. Radiotherapy is a cytotoxic agent using ion radiation for the treatment of pituitary tumors in combination with other methods. Post-surgical radiotherapy has shown to decrease the recurrence rate significantly (22-71% vs 8-23%). At present there has been rapid improvements in radiation techniques for pituitary tumors. These developments are not only based upon the increase of know-how in computer technology and radiation instruments, but are also based upon the development of cellular and molecular biology in connection with normal and tumor tissues. The objective in developing radiation methods and techniques is to create a high radiation dose, homogeneous in the target area with low radiation dose in normal tissue. The development in science and technology, in particular concerning computer science, have created the development of radiation techniques and methods. This paper elaborates on several aspects of radiation in the treatment of pituitary tumors.

*Keywords: pituitary adenoma, radiation, ionizing beam, recurrence*

### 1. Pendahuluan

Adenoma hipofisa merupakan 10% dari tumor-tumor intrakranial. Walaupun jenis histopatologisnya jinak, penampakan klinis biasanya tidak ringan<sup>1</sup>.

Pada ± 50% kasus, ditemukan tumor yang telah meluas ke supra sella, dan juga seringkali menginvasi sinus sphenoid dan sinus kavernosus<sup>1,2</sup>. Dengan ekstensi dan invasi tumor tersebut, maka kontrol tumor hanya dengan operasi tidaklah mencukupi. Pada keadaan tersebut pemberian terapi radiasi post operasi telah banyak dipakai dengan hasil yang cukup baik, dimana dapat menurunkan angka rekurensi lokal, 22%-71% setelah tindakan operasi menjadi 8%-21% bila ditambahkan tindakan radiasi post operasi. Disamping itu pada beberapa keadaan radiasi juga cukup efektif sebagai terapi primer<sup>3,4</sup>.

Sasaran radiasi pada adenoma hipofisa adalah glandula hipofisa yang merupakan daerah bervolume kecil dan terletak di tengah-tengah jaringan otak. Dengan demikian radiasi eksterna yang diberikan akan melalui jaringan otak normal di sekitarnya yang cukup luas. Berbagai upaya dilakukan untuk mendapatkan dosis optimal radiasi pada target volume dengan dosis minimal pada jaringan sekitarnya, yaitu dengan menggunakan lapangan radiasi terbatas, teknik radiasi yang sesuai dan ditujukan tepat pada sasaran serta menggunakan jenis sinar yang sesuai pula<sup>5</sup>. Saat ini telah berkembang berbagai peralatan maupun teknik radiasi yang dapat memberikan radiasi dengan tepat dengan dosis yang tinggi pada daerah target dan dosis yang rendah pada jaringan sehat disekitarnya.

Terapi radiasi adalah pengobatan dengan menggunakan sinar pengion<sup>6</sup>. Dimana 1 tahun semenjak ditemukan sinar X oleh *Wilhelm Conrad Roentgen* pada tahun 1895 sinar X telah mulai digunakan untuk pengobatan disamping untuk diagnosis. Setelah itu mulai banyak dipelajari dan ditemukan berbagai pengetahuan baik dalam hal pengetahuan ilmu dasar (radiobiologi selular, molekuler maupun radiofisika) sehingga aplikasi klinis dari sinar tersebut juga mulai lebih berkembang lagi. Perkembangan dalam teknologi khususnya teknologi komputer juga sangat membantu dalam ketepatan aplikasi penggunaan sinar X khususnya untuk pengobatan, dengan tujuan utama pengobatan adalah untuk mencapai *therapeutic ratio* yang baik, artinya adalah mengeradikasi tumor in vivo dengan memberikan sejumlah dosis radiasi yang diperlukan secara tepat pada daerah target radiasi, tanpa merusak jaringan sehat disekitarnya. Dengan harapan dapat memperbaiki kualitas hidup dan memperpanjang angka kelangsungan hidup penderita dengan menekan angka kambuh lokal<sup>7</sup>.

Terdapat 2 jenis sinar pengion yaitu gelombang elektromagnetik (foton) dan partikel berenergi yang keduanya akan mengakibatkan terjadinya proses ionisasi bila meliwati berbagai materi termasuk materi biologik. Proses ionisasi adalah perpindahan elektron dari orbit sekitar inti atom atau molekul yang diliwati oleh sinar pengion, sehingga atom atau molekul tersebut akan mempunyai kelebihan muatan positif yang dikenal sebagai ion<sup>6,7,9</sup>. Berbagai tingkat kerusakan dapat terjadi akibat proses ionisasi dari yang teringan hingga yang terberat berupa *double strand break* DNA yang dapat menyebabkan kematian sel. Bilamana proses ionisasi terjadi pada materi DNA dikenal sebagai *direct effect*, sedangkan kebanyakan yang akan terjadi adalah proses ionisasi pada molekul H<sub>2</sub>O yang merupakan 70% dari materi intra seluler dan dikenal dengan *indirect effect*. Akibat *indirect effect* akan terbentuk *free radicals*. *Free radicals* ini bersifat sangat toksik melalui berbagai proses kimiawi berantai, juga pada akhirnya dapat mengakibatkan kematian sel<sup>6,8</sup>. Berbagai jenis kerusakan DNA tersebut akan diikuti dengan proses *repair*, yang dapat terjadi secara sempurna, maupun tidak sempurna tergantung berat dan jenis kerusakan yang terjadi. Bilamana kerusakan tidak dapat diperbaiki secara sempurna, maka sel akan diprogram untuk mengalami kematian yang dikenal dengan apoptosis<sup>8,10</sup>.

*Therapeutic ratio* merupakan hal yang sangat penting dalam terapi radiasi, dimana hal ini merupakan salah satu dasar bahwa terapi radiasi diberikan dalam bentuk fraksinasi dengan mengandalkan beberapa perbedaan sifat biologik sel sehat dan sel tumor, sehingga sel tumor akan mendapat dampak lebih besar akibat pemberian radiasi<sup>6,7,11</sup>. Sifat-sifat tersebut adalah<sup>12</sup>:

1. *Repair*, pada kebanyakan sel tumor terdapat gangguan proses ini, sedangkan pada sel normal dalam interval radiasi, berbagai kerusakan akibat radiasi dapat dilakukan proses ini dengan baik.
2. *Reoxygenation*, merupakan proses yang terjadi karena mengecilnya tumor akibat radiasi yang telah berlangsung, yang akan mendekatkan daerah yang awalnya jauh dari pembuluh darah.
3. *Redistribution*, adalah bagian dari proses proliferasi berupa pengisian kembali phase-phase siklus sel (G<sub>2</sub> dan M) yang radiosensitif, yang telah kosong akibat radiasi sebelumnya, dan biasanya pada sel tumor terjadi lebih cepat dari sel normal.

4. *Repopulation* merupakan sifat sel untuk melanjutkan proses proliferasi dalam masa radiasi.

Beberapa faktor biologis yang dapat mempengaruhi respon sel terhadap radiasi adalah sbb:

1. Oksigenisasi. Oksigen merupakan materi kimia peningkat sensitifitas radiasi yang sangat potent, dengan efek potensiasi 2.5 - 3 kali. Mekanisme sensitisasi tersebut terjadi akibat terikatnya oksigen oleh radikal bebas dan membentuk peroksidase yang lebih stabil dan lebih lama dan lebih toksik dibanding radikal bebas sendiri. Sehingga kerusakan yang akan terjadi menjadi lebih besar.
2. Fase-fase proliferasi. Sel dalam fase G2 dan M adalah kelompok sel yang sangat radiosensitif. Hal ini diasumsikan berhubungan dengan target utama kematian sel yaitu DNA, dimana pada fase-fase tersebut didapatkan jumlah DNA yang terbanyak dan dalam keadaan rentan. Teori lain mengatakan pula adanya kemampuan *repair* maksimal sel adalah dalam fase G1 dan S.<sup>12</sup>
3. Panas. Panas merupakan juga agen sitotoksik yang bekerja pada sel yang radioresisten yaitu fase S, dan tidak dipengaruhi oleh kandungan oksigen jaringan<sup>6,13</sup>.
4. Bahan-bahan kimia. Beberapa bahan kimia yang akan terikat pada proses sintesa DNA misalnya derivat uridin (bromodeoxyuridine/iodode-oxyuridine), dapat mengakibatkan kerapuhan dan peningkatan kepekaan DNA tersebut terhadap radiasi<sup>14,15</sup>.

Beberapa faktor lain juga dapat mempengaruhi hasil radiasi, misalnya adalah ketidak tepatan penentuan lokalisasi target radiasi (*geographic miss*)<sup>11</sup> dan juga ukuran tumor<sup>16</sup>.

Berbagai upaya dapat dilakukan untuk meningkatkan efek radiasi, misalnya pemberian radiosensitizer, a.l bahan sitotoksik dan bahan kimia tertentu. kombinasi dengan terapi hipertermi, kombinasi dengan terapi hiperbarik, dan juga manipulasi terhadap skema radiasi berdasarkan sifat biologis sel tumor misalnya proliferasi.

Radiasi dapat diberikan dalam bentuk:

1. radiasi eksterna (teleterapi), yang dalam perkembangannya dapat dimodifikasi menjadi bentuk-bentuk radiasi, misalnya *intraoperatif irradiation*, *conformal therapy* maupun *radiosurgery* dan *fractionated radiotherapy*
2. brakhiterapi
3. radiasi menggunakan radiofarmaka

Efek radiasi pada jaringan normal merupakan efek samping dari radiasi, yang akan memberikan dampak secara klinis tergantung pada batas toleransi jaringan sehat tersebut, dan akan membatasi jumlah dosis radiasi yang dapat diberikan. Efek samping radiasi dapat dibagi dalam<sup>17</sup>:

1. Efek samping akut
  - a. Umum, dapat berupa mual, lemas, pusing dsb.
  - b. Lokal, berupa proses inflamasi setempat.
2. Efek samping lambat
  - a. Umum, dapat berupa penyakit kelainan sel darah.
  - b. Lokal, dapat berupa fibrosis setempat.

Radiasi terutama digunakan dalam pengobatan penyakit keganasan, dimana radioterapi dapat digunakan sebagai pengobatan *definitif*, yakni merupakan terapi utama. Akan tetapi pada kebanyakan penyakit radiasi dikombinasikan dengan modalitas pengobatan lain (multimodalitas), yang bertujuan untuk meningkatkan hasil pengobatan, yaitu dengan :

1. Pembedahan<sup>17,18</sup>.
  - a. Radiasi prabedah, bertujuan baik menurunkan kemungkinan metastasis iatrogenik (preoperasi dosis rendah) maupun meningkatkan resektabilitas (preoperasi dosis tinggi)
  - b. Radiasi pascabedah, bertujuan menurunkan angka kekambuhan lokal. Diberikan pada keadaan dimana radikalitas operasi tidak dapat dicapai/diragukan, atau pada tumor tertentu yang diketahui mempunyai angka kekambuhan lokal tinggi.

2. Sitostatika<sup>14,19</sup>.

Tujuan pemberian ini adalah :

- Mematikan sel pada *micrometastasis*, misalnya keadaan lanjut lokal.
- Meningkatkan efek radiasi. Beberapa sitostatika/bahan mempunyai sifat sebagai *radiosensitizer*, misalnya *Taxol*, *5 Fluoro-uracil* dan *Mytomicyn C*.

Radiasi dapat digunakan dengan 2 tujuan, yakni :

- Kuratif, yaitu dilakukan dengan tujuan meningkatkan kontrol lokal dan angka kelangsungan hidup<sup>6</sup>, terutama pada perluasan tumor minimal (dini), tanpa metastasis.
- Paliatif, diberikan pada keadaan stadium lanjut, baik lokal maupun dengan metastasis, untuk menghilangkan gejala yang ada, sehingga kualitas hidup penderita akan lebih baik<sup>6</sup>.

## 2. Radiasi Pada Adenoma Hipofise (AH)

Pembagian secara histopatologik akan lesi maligna dan non maligna pada tumor hipofise kurang membawa dampak dalam perjalanan klinisnya<sup>3</sup>, walaupun ada yang membagi dalam *pituitary adenomas*, *carcinomas* dan *invasive adenomas*<sup>1</sup>. Sedangkan klasifikasi AH histologik atas dasar pewarnaan *H & E* kedalam bentuk eosinofil, basofil dan kromofob telah mengalami perbaikan dengan menjadi katagori berdasarkan *ultrastructural* dan *immunohistochemical*. Katagori tersebut akan menentukan secara lebih akurat spesifikasi sel yang menghasilkan hormonal tertentu, sehingga AH akan terbagi menjadi *growth hormon cell adenoma*, *prolactin cell adenoma*, *null cell adenoma* dan lain lain sesuai dengan hormon yang dihasilkan<sup>1</sup>.

Secara garis besar gambaran klinis AH dibagi dalam 2 bentuk yaitu yang berhubungan dengan keberadaan gejala neurologik akibat efek desakan masa (*non secretory adenomas*) dan yang berhubungan dengan produksi neuroendokrin (*secretary adenomas*). Sedangkan berdasarkan ukuran tumor, AH dapat dibagi atas dasar *microadenomas* yaitu tumor dengan ukuran hingga 10 mm dan *macroadenomas* yaitu tumor dengan ukuran lebih dari 10 mm. *Microadenomas* secara klinis banyak ditemui pada *ACTH (Adreno Corticotropic Human) cell adenomas*, sedangkan 50% *prolactin* dan *GH cell adenomas* merupakan *macroadenomas* pada saat didiagnosis<sup>1</sup>.

*Non secretory adenomas* bermanifestasi klinis biasanya akibat adanya efek desakan masa. Secara anatomik, pertumbuhan tumor AH dapat menekan kelenjar hipofisanya sendiri, *dorsum sella* dan dapat pula tumbuh keluar dari sela tursika dan menginvasi *chiasma opticum*, menekan hipotalamus, bahkan dapat meluas ke lobus temporalis, ventrikel tiga dan juga fosa posterior<sup>1,2,3</sup>.

Berbagai kelainan klinis yang berhubungan dengan aktifitas neuroendokrin produksi hipofisis dapat ditemukan pada penderita tumor AH. Impotensi, *hypogonadism* dan *obesity* pada pria, *amenorroe* dan *galactoroe* pada wanita dapat ditemukan pada *hiperprolaktinemia*, *akromegali* dan *gigantism* dihubungkan dengan *growth hormone hypersecretion*, penyakit cushing didapatkan pada *corticotropin hypersecretion*. Adanya *hypothyroidism*, insufisiensi adrenal dan defisiensi *growth hormone* dihubungkan dengan adanya kompresi kelenjar hipofise oleh pertumbuhan tumor AH<sup>1,2,3</sup>.

AH adalah kelainan yang walaupun secara umum adalah tumor jinak, akan tetapi seringkali mengalami kekambuhan setelah tindakan reseksi, dan seringkali memerlukan terapi multimodalitas<sup>20,21</sup> Mizoue<sup>20</sup> melaporkan kekambuhan yang terjadi pada kasus-kasusnya dapat diatasi dengan baik dengan pemberian radiasi. Demikian pula Cornett<sup>22</sup> melaporkan bahwa radiasi dengan maupun tanpa tindakan reseksi pada kasus-kasus tertentu memberikan hasil yang baik.

Cord<sup>23</sup>, Grabenbauer<sup>24</sup> dan Zierhut<sup>25</sup> melaporkan angka bebas kekambuhan 90-95% pada penelitiannya dengan pemberian radiasi postoperasi. Hingga saat ini walaupun telah berkembang berbagai modalitas terapi bagi kelainan ini termasuk berbagai medikamentosa, untuk kelompok *symptomatic nonfunctional AH*, hanya reseksi dan radiasi yang dapat dilakukan<sup>26</sup>.

### *Non secretory adenomas*

Secara umum dikatakan radiasi diindikasikan pada keadaan dimana pada kasus *non functional AH* yang *inoperable*, postoperasi yang tidak komplis dan juga pada tumor yang progresif<sup>24</sup>, walaupun Knosp<sup>27</sup> berpendapat bahwa pada kasus residu tumor postoperasi, radiasi hanya diberikan bila mana tumor mempunyai aktifitas proliferasi yang tinggi.

Tujuan utama pengobatan pada kelompok tumor ini adalah menghilangkan atau mengurangi efek desakan masa dan jika mungkin mengamankan dan memperbaiki fungsi hipofise. Tindakan pembedahan dan radiasi merupakan pengobatan terpilih pada kelompok tumor ini<sup>1</sup>.

Radiasi yang diberikan pasca subtotal reseksi terutama pada makroadenoma yang biasanya merupakan *inactive neuroendocrine lesions* atau *non secretory adenomas* dapat membantu mengecilkan tumor sehingga akan menghilangkan efek masa akibat tumor, dan juga dapat memperbaiki level hormon yang mungkin terganggu. Nilai kontrol terhadap efek masa yang terjadi adalah 94-96%<sup>24,25,28</sup>. Radiasi yang diberikan sendiri atau bersamaan dengan berbagai obat-obatan supresi juga dapat merupakan alternatif terapi primer pada penderita tumor *AH* yang menolak maupun yang tidak dapat dioperasi.

#### *Secretary adenomas*

Mikroadenoma hipofise yang biasanya terdiagnosa karena hipersekresi endokrin, pada mulanya bukan merupakan indikasi radiasi bilamana dapat direseksi secara total. Radiasi hanya ditambahkan bila terdapat elevasi hormon yang persisten. Pada keadaan ini dicapai remisi biokimia pada 40% kasus, dimana 20% kasus lainnya memerlukan pula terapi medikamentosa<sup>28</sup>. Radiasi juga dikatakan efektif dalam mencegah terjadinya kekambuhan efek masa tumor<sup>28</sup>. Akan tetapi dengan berkembangnya penggunaan *radiosurgery*, maka radiasi dapat digunakan secara efektif sebagai alternatif tindakan operasi. Dengan tindakan ini perubahan kadar hormon dapat dicapai dalam waktu yang lebih singkat dibandingkan dengan tindakan radiasi secara konvensional.

#### *Acromegaly*

Tujuan utama pengobatan kelompok ini adalah menghilangkan masa tumor dan mengembalikan fungsi hipofise menjadi normal. Pada 35% kasus kelainan ini ditemukan dalam bentuk *microadenomas*<sup>29</sup>, yang pada 70% kasus dapat secara sukses diterapi dengan tindakan reseksi, yang akan menurunkan secara cepat produksi dari *growth hormone (GH)*. Pada kelompok *macroadenomas* dimana perluasan dapat terjadi ke arah supra sella, 50% kasus setelah tindakan operasi masih dijumpai kadar *GH* yang tinggi<sup>29</sup>. Pada keadaan ini terapi terbaik adalah diberikan radiasi setelah reseksi tumor. Tindakan ini dapat mengontrol 80-90% kasus pada kelompok tersebut. Indikasi pemberian radiasi pada kelompok *macroadenomas* adalah bila reseksi tidak dapat dilakukan secara total atau masih didapatkan kadar *GH* yang tinggi. Pada keadaan ini 82% kasus dapat mengalami penurunan kembali kadar *GH* setelah radiasi walaupun memerlukan waktu 2 hingga 3 tahun. Dalam masa 2-3 tahun tersebut dapat diberikan *bromocriptine* untuk mensupresi produksi *GH*.

#### *Prolactinomas*

Seperti juga pada kasus *acromegaly*, terapi supresi menggunakan medikamentosa dapat diberikan untuk mengkompensasi efek radiasi baik terhadap penekanan produksi hormonal maupun efek pendesakan masa yang terjadi secara lambat. Pada kelompok *microadenomas* yang merupakan 40-60% kasus, tindakan reseksi dapat diberikan bersamaan atau tanpa supresi medikamentosa, sedangkan radiasi bila diberikan sebagai terapi primer sebaiknya bersamaan dengan supresi medikamentosa. Walaupun Knosp<sup>27</sup> mengatakan bahwa pada keadaan ini bilamana keadaan telah terkontrol dengan reseksi dan medikamentosa, maka tidak perlu diberikan radiasi. *Macroadenomas* didapatkan pada 40-60% kasus. Pada keadaan ini radiasi secara umum dapat diberikan post operasi.

#### *Cushing's disease*

Kesulitan dalam penanganan kasus ini adalah dalam menentukan bahwa keadaan diatas disebabkan adanya *AH*, karena hal tersebut dapat pula disebabkan adanya hiperfungsi dari kelenjar adrenal, dlsb. Dan juga pada banyak keadaan lesi *AH* pada penyakit cushing biasanya sedemikian kecil sehingga tidak didapatkan adanya efek pendesakan masa maupun perubahan morfologi dari sella tursika. Hasil pemberian radiasi dalam menekan produksi dari *ACTH* adalah 56%, walaupun penulis lain mengatakan tingkat keberhasilannya adalah 83%<sup>30</sup>. Akan tetapi pada kebanyakan kasus, produksi *ACTH* yang tak dapat terkontrol dengan tindakan reseksi dapat dikontrol dengan medikamentosa<sup>27</sup>.

Sasaran radiasi pada adenoma hipofisa adalah glandula hipofisa yang merupakan daerah bervolume kecil dan terletak di tengah-tengah jaringan otak. Dengan demikian radiasi eksterna yang diberikan akan melalui jaringan otak normal di sekitarnya yang cukup luas. Berbagai upaya dilakukan untuk mendapatkan dosis maksimal dan optimal radiasi pada target volume dengan dosis minimal pada jaringan sekitarnya.

Berbagai teknik yang saat ini banyak digunakan adalah sbb :

1. *Static radiation field technique*. Teknik ini merupakan teknik yang masih banyak digunakan dimana radiasi diberikan dengan menggunakan lapangan radiasi yang static. Jumlah lapangan yang diberikan dapat bervariasi dari 2 lapangan hingga lapangan multipel (di Institusi kami dapat diberikan hingga 7 lapangan). Semakin banyak jumlah lapangan yang diberikan, maka semakin banyak jaringan sehat otak yang teradiasi dengan dosis tinggi<sup>31</sup>.
2. *Multileaf colimator (conformal) technique*. Teknik ini merupakan perbaikan teknik dari ad. 1 yang konvensional, dimana digunakan kolimator yang selalu berubah pada setiap posisi lapangan radiasi, sesuai dengan bentuk tumor (secara 3 dimensi) pada posisi lapangan radiasi tersebut. Dengan teknik ini semakin banyak lagi jaringan sehat otak yang ikut teradiasi dengan dosis tinggi<sup>31</sup>.
3. *Rotation technique*. Teknik ini menggunakan lapangan static dengan jumlah tidak terbatas (secara rotasi) dalam jarak arkus tertentu. Dengan menggunakan teknik ini akan didapat daerah isodosis berbentuk lingkaran dengan daerah tumor didalamnya, sehingga akan lebih mengurangi jaringan sehat yang teradiasi dengan dosis tinggi.
4. *Stereotactic radiosurgery*. Teknik ini menggunakan lapangan kecil (<20 - 30 mm), multipel, dari berbagai arah dan berbagai bidang (3 dimensi), dosis radiasi tunggal dan tinggi, menggunakan *stereotactic device*. Teknik ini dapat menggunakan sumber radiasi cobalt<sup>32, 33, 34</sup> (*gamma knife*) atau berkas foton dari *linier accelerator (X knife)*<sup>31, 35, 36</sup>. Keuntungan dari teknik ini adalah disamping mengurangi jaringan sehat yang teradiasi dengan dosis tinggi, juga secara radiobiologis akan didapat efek biologik yang tinggi dengan penggunaan dosis radiasi perkali yang tinggi, sehingga menjadi persyaratan jarak yaitu <5mm dari organ kritis disekitar target radiasi misalnya *chiasma opticum*<sup>31,36</sup>.
5. *Fractionated stereotactic radiotherapy*. Tujuan teknik ini adalah perbaikan dari teknik 4 dalam usaha mengurangi kerusakan berat dari jaringan sehat dengan diberikan radiasi dalam terfraksi<sup>37</sup>.

Dengan digunakannya kedua teknik terakhir, maka radiasi sebagai terapi definitif dapat memberikan hasil terapi yang lebih tepat, akurat dan memberikan hasil terapi yang lebih cepat.

Lapangan radiasi yang digunakan pada *AH* adalah lapangan radiasi kecil yang terbatas pada daerah tumor dan sekitarnya. Sehingga efek samping akut biasanya bukanlah merupakan masalah yang banyak dihadapi. Efek samping lanjut radiasi yang harus diamati adalah defisiensi hormonal<sup>23,24,25,28,30,37</sup> dan perubahan tajam penglihatan.<sup>23,24,25</sup>

Dilaporkan berbagai hormon yang diproduksi oleh hipofise dapat terganggu produksinya pada jangka waktu yang lama setelah radiasi, dengan angka kekerapan yang sangat bervariasi<sup>23,24,25,28,30,37</sup>. Toogood<sup>38</sup> melaporkan bahwa *GH* akan terjadi penurunan produksi dalam kurun waktu 5 tahun yang kemudian akan menjadi plateau.

Grabenbauer<sup>24</sup> dan Zierhut<sup>25</sup> melaporkan adanya perubahan dalam penglihatan pada penderita *AH* setelah tindakan radiasi post operasi dengan kekerapan 28% dan 1.5%, walaupun beberapa penulis lain<sup>23,37,39</sup>, mendapatkan tidak didapatkan adanya gangguan penglihatan dalam kasus yang diamatinya.

#### *Prognosis*

Cord<sup>23</sup> dalam analisa multivariat berbagai faktor yang diduga dapat mempengaruhi hasil terapi pada *AH*, mendapatkan bahwa hanya faktor usia yang memberikan hasil yang berbeda secara bermakna. Usia muda didapatkan memberikan hasil yang kurang baik, walaupun Tsang mengatakan bahwa usia tidak mempengaruhi hasil terapi radiasi<sup>28</sup>, Grabenbauer<sup>24</sup> mendapatkan bahwa penderita usia lanjut mempunyai kecenderungan mengalami progresifitas lebih sering.

Mizoue<sup>20</sup> dalam analisisnya menyimpulkan bahwa pada kelompok *AH* yang mengalami kekambuhan mempunyai nilai indeks proliferasi yang secara bermakna lebih tinggi. Pendapat ini didukung oleh Horiuchi<sup>40</sup> dalam kumpulan kasus yang dianalisisnya. Indeks proliferasi ini juga dihubungkan dengan efek radiasi oleh Knosp<sup>27</sup>, yang mengatakan radiasi akan lebih memberikan respons yang baik pada kelompok *AH* dengan aktifitas proliferasi yang lebih tinggi.

Zaugg<sup>41</sup> melaporkan bahwa subtipe dari adenoma, adanya simptom visual, ekstensi suprasela, kadar hormonal merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian kekambuhan setelah terapi pada *AH*.

### **3. Kesimpulan**

Pendekatan multidisiplin dalam penanganan kasus adenoma hipofise perlu dilakukan. Radiasi secara umum dapat mengurangi angka kekambuhan terjadinya efek masa secara bermakna, dan juga pada sebagian kasus dapat membantu menurunkan kadar hormon. Radiasi dapat diberikan sebagai terapi adjuvan pada kasus residu pascaoperasi, kadar hormonal yang persisten pascaoperasi maupun pada kasus yang progresif/residif. Radiasi primer dapat pula diberikan sebagai terapi alternatif pada kasus yang tidak dapat dioperasi. Berbagai modifikasi dan inovasi dalam teknik radiasi telah berkembang dalam usaha meningkatkan ketepatan dosis dan efek radiasi pada tumor dengan menekan dosis dan efek radiasi pada jaringan normal semaksimal mungkin.

## Daftar Acuan

1. Moss WT, Kun LE. The pituitary gland. In: Moss WT, Cox JD, editors. *Radiation Oncology: Rationale, Technique, and result*. St. Louis: The CV Mosby Company, 1989 : 640-649.
2. Levin VA, Leibel SA, Gutin PH. Neoplasma of the central nervous system: pituitary. In : Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1997: 2066-2068.
3. Flickinger J, Nelson P, Martinez A, Deutsch M, Taylor F. Radiotherapy of nonfunctional adenomas of pituitary gland. Results with long-term follow up. *Cancer* 1989; 63: 2409-2414.
4. Pistenma D, Goffinet D, Bagshaw M, Hanbery J, Eltringham J. Treatment of chromophobe adenomas with megavoltage irradiation. *Cancer* 1975; 35: 1574-1582.
5. Grisby PW, Sheline GE. Pituitary. In : Perez CA, Brady LW, editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1992: 564-582.
6. Withers HR. Biologic basis of radiation therapy. In: Perez CA, Brady LW, editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1992: 64-96.
7. Gondhowiardjo S, Djakaria M. Peran Onkologi radiasi dalam penanganan penyakit keganasan. In: Susworo RM. *Pencegahan dan Deteksi Dini Penyakit Kanker*. Jakarta: UI Press, 1996: 22 -35.
8. Hill RP. Cellular basis of radiotherapy. In : Tannock IF, Hill PH, editors. *The Basic Science of Onkology*. New York: Mc Graw-Hill Inc. Company, 1994: 259-75.
9. Hill RP. Experimental radiotherapy. In : Tannock IF, Hill PH, editors. *The Basic Science of Onkology*. New York: Mc Graw-Hill Inc. Company, 1994: 31-19.
10. Dowd SB. Ionizing radiation. In: Dowd SB, editor. *Practical Radiation Protection and Applied Radiobiology*. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1994: 55-61.
11. Steell GG. Introduction: the Significance of radiobiology for radiotherapy. In: Stell GG, editor. *Basic Clinical Radiobiology*. London: Edward Arnold, 1993: 1-7.
12. Milan TJM, Stell GG. Molecular aspects of radiobiology In: Steel GG, editor. *Basic Clinical Radiobiology*. London: Edward Arnold, 1993: 211-214.
13. Dowd SB. Introduction of biologic effects. From cell to organ. In: Dowd SB, editor. *Practical Radiation Protection and Applied Radiobiology*. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1994: 67-85.
14. Stell GG. Clonogenic cells and concepts of cell in cell survival. In: Stell GG, editor. *Basic Clinical Radiobiology*. London: Edward Arnold, 1993: 28-39.
15. Horsman MR, Overgaard J. The oxygen effects. In: Steel GG, editor. *Basic Clinical Radiobiology*. London: Edward Arnold, 1993: 81-88.
16. Lee CK, et. al. Clinical experience using 8 Mhz radio frequency capacity hyperthermia in combination with radiotherapy. Result of these I/II study. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 733-45.
17. Pee ZE, Gun LP, Long CK. Radiation therapy on nasopharyngeal cancer. Prognostic factors based on 10 years follow up of 1302 patients. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 301-305.
18. Heelman S. Principles of radiotherapy. In: De Vita VT, Heelman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1992: 247-277.
19. Turrisi AT, Glatstein E. Principles of combined radiation therapy and chemotherapy. In: Moss WT, Cox JD, editors. *Radiation Oncology : Rationale, Technique, and Result*. St. Louis: The CV Mosby Company , 1989 : 58-67.
20. Mizoue T, Kawamoto H, Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Uozumi T. MIB immunopositivity is associated with rapid regrowth of pituitary adenomas. *Acta Neurochir* 1997; 139 (5) : 426-31.
21. Buatti JM, Marcus RB. Pituitary Adenomas : Current methods of diagnosis and treatment. *Oncology*. 1997: 11(6):791-796.
22. Cornett MS, Paris KJ, Spanos, Lindberg RD, Jose B. Radiation therapy for pituitary adenomas. A retrospective study of the University of Louisville experience. *Am J Clin Oncol* 1996: 292-295.

23. Mc Cord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB. Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1997: 437-444.
24. Grabenbauer GG, Fietkau R, Buchfelder M, Meyer M, Baumann J. Hormonally inactive hypophyseal adenomas: the result and late sequelae after surgery and radiotherapy. *Stahler Oncol* 1996: 193-197.
25. Zierhut D, Flentje M, Adolph J, Erdmann J, Raue F, Wannemacher M. External radiotherapy of pituitary adenomas. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1995: 307-314.
26. Shimon I, Melmed S. Management of pituitary tumors. *An Intern Med* 1998: 472-483.
27. Knosp E, Perneczky A, Kitz K, Grunert P, Wild A. The need for adjunctive focused radiation therapy in pituitary adenomas. *Acta Neurochir Suppl* 1995: 81-84.
28. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiother Oncol* 1996: 45-53.
29. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998: 2646-2652.
30. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallon R, Millan I, Diez S, et. al. The Long-term outcome of Pituitary Irradiation After Unsuccessful Transsphenoidal Surgery in Cushing's Disease. *N Engl J Med* 1997; 336(3):172-7.
31. Cortet Rudelli C, Coche Dequeant B, Castelain B, Blond S, Hamon M. Pituitary radiotherapy. Current data and future prospects. *Ann Endocrinol* 1997: 21-29.
32. Motti ED, Losa M, Pieralli S, Zecchinelli A, Longobardi B, Giugni E. Stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. *Metabolim* 1996: 111-114.
33. Vladyka V, Liscak R, Subrt O, Simonova G, Novotny J. Use of radiosurgery knife in the treatment of hypophyseal. *Cas Lek Cesk* 1995: 539-542.
34. Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas : usefulness of combined transsphenoidal and gamma knife radiosurgery for adenomas invading the cavernous sinus. *Radiat Oncol Investig* 1998: 26-34.
35. Mehta MP. The physical, biologic, and clinical basis of radiosurgery. *Curr Probl Cancer* 1995: 265-329.
36. Yoon SC, Suh TS, Jang HS, Chung SM, Kim YS, Ryu MR, et. al. Clinical results of 24 pituitary macroadenomas with linac-based stereotactic radiosurgery. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1998: 849-853.
37. Colin P, Scavard D, Delemer B, Nakib I, Caron J, Bazin A, et.al. Fractionated stereotactic radiotherapy: results in hypophyseal adenomas, acoustic neurinomas, and meningiomas of the cavernous sinus. *Cancer Radiother* 1998: 207-214.
38. Toogood AA, Ryder WD, Beardwell CG, Shalet SM. The evolution of radiation-induced growth hormone deficiency in adults is determined by the baseline growth hormone status. *Clin Endocrinol* 1995: 97-101.
39. Movsas B, Movsas TZ, Steinberg SM, Okunieff P. Long-term visual following pituitary. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1995: 599-605.
40. Horiuchi T, Tanaka Y, Kobayashi S, Unoki T, Yokoh A. Rapidly-growing ectopic pituitary adenoma within the sphenoid sinus-case report. *Neurol Med Chir* 1997: 399-402.
41. Zaugg M, Adaman O, Pescia R, Landolt AM. External irradiation of macroinvasive pituitary with telecobalt: a retrospective study with long-term follow-up in patients irradiated with doses mostly between 40-45 GY. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1995: 671-680.