

KAJIAN MEDIS PEMANFAATAN TEKNOLOGI NUKLIR BNCT UNTUK TUMOR OTAK JENIS GLIOMA

Sri Nurwati dan Rizka Indra Prasetya
 Pusat Sains dan Teknologi Akselerator-BATAN
 Jl. Babarsari Kotak Pos 6101 Ykbb, Yogyakarta 55281
 e-mail : nurwati@batan.go.id

ABSTRAK

KAJIAN MEDIS PEMANFAATAN TEKNOLOGI NUKLIR BNCT UNTUK TUMOR OTAK JENIS GLIOMA. Glioma merupakan salah satu jenis tumor otak yang berasal dari sel glia. Dari beberapa jenis glioma, glioblastoma merupakan tipe yang berdiferensiasi buruk dan dianggap sebagai karsinoma otak. Kebanyakan pada pasien dengan glioma invasive tidak hanya terdapat glioblastoma namun juga anaplastic astrocytoma dan low-grade astrocytoma. Pada kasus seperti itu terapi bedah untuk mengangkat jaringan tumor bisa beresiko kerusakan pada jaringan otak normal di sekitarnya yang masih normal. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) merupakan pilihan terapi yang ideal untuk beberapa jenis tumor ganas otak karena sifat destruksinya pada level seluler tanpa menimbulkan kerusakan yang signifikan pada jaringan otak yang normal. BNCT merupakan terapi yang berdasarkan reaksi nuklir yang terjadi dalam sel antara inti Boron (B^{10}) dengan neutron. Hasil dari reaksi inti tersebut adalah partikel berenergi tinggi α (He^4) dan inti Lithium (Li^7). Partikel berenergi tinggi ini yang akan menghancurkan sel kanker melalui interaksi dari DNA. Hal ini merupakan keuntungan yang besar dari penggunaan BNCT untuk terapi tumor otak.

Kata kunci : glioblastoma, BNCT, partikel alfa (α)

ABSTRACT

MEDICAL STUDY ON USAGE OF BNCT NUCLEAR TECHNOLOGY FOR GLIOMA TYPE CEREBRAL TUMOR. Glioma is a kind of brain tumor which grows from glial cell. From several kinds of glioma, glioblastoma is a poorly differentiated glioma and is considered as a carcinoma of the brain. Most of the patients with such an invasive glioma not only have glioblastoma but also anaplastic astrocytoma and low-grade astrocytoma. At that cases, curative surgical to remove tumor tissue may causes a risk of surrounding normal brain tissue damage. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) is an ideal treatment choice for such malignant brain tumor because of its destructive at the cellular level without significant damage to normal brain tissue. BNCT is a treatment based on nuclear reaction that occurs intracellular between Boron (B^{10}) nucleus and neutron. The results of this nuclear reaction are highly energetic α particles (He^4) and Lithium (Li^7) nuclei. This highly energetic particle through interaction with DNA will destruct cancer cell. This is the great potential advantage of BNCT.

Key words : glioblastoma, BNCT, partikel alfa (α)

PENDAHULUAN

Tumor merupakan suatu massa dari jaringan yang tumbuh secara tidak terkendali dan bersifat menekan jaringan normal di sekitarnya. Tumor dapat memiliki dua sifat yaitu tumor ganas (maligna) maupun tumor yang bersifat jinak (benigna). Tumor di dalam otak yang berasal dari sel glia disebut juga dengan glioma. Glioma memiliki beberapa jenis salah satunya adalah glioblastoma multiform. Glioblastoma multiform merupakan salah satu jenis dari glioma yang memiliki grade paling tinggi. Grade pada jaringan tumor menunjukkan keganasan dan kecepatan tumbuh dari jaringan tumor.⁽¹⁰⁾

Dalam proses penanganan pasien kanker secara umum terdapat beberapa metode tindakan antara lain bedah onkologis, kemoterapi, dan radioterapi, maupun gabungan dari jenis terapi tersebut. Pada kasus Glioblastoma multiform kebanyakan baru

terdiagnosa pada saat sudah terjadi invasi mikroskopis di sekitar fokus tumor di otak, sehingga tindakan operasi pengangkatan tumor akan masih tetap meninggalkan jaringan tumor di otak.⁽¹⁰⁾

Pengobatan kanker dengan radioterapi merupakan teknik pengobatan dengan menggunakan sumber radioaktif maupun gelombang elektromagnetik energi tinggi. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) merupakan salah satu teknik terapi yang memanfaatkan interaksi tangkapan neutron dengan boron-10. Boron-10 memilikiampang lintang reaksi dengan neutron termal yang tinggi. Reaksi nuklir yang terjadi ketika boron-10 diiradiasi dengan neutron termal adalah interaksi tangkapan neutron menghasilkan litium-7 dan partikel alfa dengan energi 2,33 MeV. Partikel alfa memiliki linier energi transfer yang besar di dalam tubuh tetapi jangkauan partikel alfa sangat pendek yaitu $\pm 9 \mu\text{m}$. Sehingga dosis yang diterima jaringan terlokalisasi.⁽⁶⁾

STUDI PUSTAKA

Sistem Saraf Pusat

Sistem saraf manusia terdiri dari sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi. Sistem saraf pusat terdiri dari otak dan sumsum tulang belakang (medulla spinalis). Sistem saraf pusat menjadi pusat koordinasi segala kegiatan tubuh, sedangkan sistem saraf tepi meneruskan rangsangan (impuls) menuju dan dari sistem saraf pusat. Sumsum tulang belakang merupakan jalur cepat yang menghubungkan sistem saraf tepi dengan otak, selain itu juga sebagai pusat pengendalian reflek.⁽⁹⁾

Otak dan sumsum tulang belakang dilindungi oleh suatu tulang. Tulang yang melindungi otak adalah tulang tengkorak, sedangkan sumsum tulang belakang dilindungi oleh ruas-ruas tulang belakang (*vertebrae*) yang terbagi atas area leher (*vertebrae cervicalis*), area punggung (*vertebrae thoracalis*), area pinggang (*vertebrae lumbalis*), area panggul (*vertebrae sacralis*). Otak dan sumsum tulang belakang juga dilindungi oleh suatu lapisan pembungkus yang tersusun dari jaringan pengikat. Lapisan ini disebut *meninges*. *Meninges* terbagi menjadi tiga lapisan, meliputi lapisan dalam disebut *piamater*; lapisan tengah disebut *arachnoid*; dan lapisan luar disebut *durameter*.⁽⁹⁾

Ruangan antara *piamater* dan *arachnoid* disebut *ruang sub-arachnoid* yang berisi cairan serebrospinal (*liquor cerebrospinalis*). Cairan ini berfungsi sebagai bantalan yang meredam guncangan saat terjadi benturan pada otak dan sumsum tulang belakang. Di dalam otak dapat terjadi benturan misalnya antara otak dengan tulang kepala. Sedangkan pada sumsum tulang belakang, benturan yang terjadi antara sumsum tulang belakang dengan tulang belakang.⁽⁹⁾

Anatomi, Histologi, Sitologi Otak

Anatomi Otak

Otak manusia terdiri atas dua belahan (hemisfer) yang besar, yakni belahan kiri dan belahan kanan. Beratnya sekitar 1,6 kg pada laki-laki dan 1,45 kg pada perempuan. Otak dapat dibagi ke dalam otak besar (*cerebrum*), batang otak (*brainstem*), dan otak kecil (*cerebellum*):

a. Otak Besar (Cerebrum)

Cerebrum (supratentorial atau otak depan) terdiri dari belahan otak kanan dan kiri. Permukaan luar serebrum (korteks serebrum) mengandung banyak badan sel saraf sehingga berwarna abu-abu. Pada bagian dalam (medula) otak depan terdapat lapisan yang berwarna putih, lapisan ini mengandung dendrit dan akson. Fungsi dari cerebrum ini meliputi: inisiasi gerakan, koordinasi gerakan, temperatur, sentuhan, penglihatan,

pendengaran, penilaian, penalaran, pemecahan masalah, emosi, dan pembelajaran. Otak besar manusia terbagi atas empat lobus (bagian) yaitu *lobus frontalis* (bagian depan), *lobus temporalis* (bagian samping), *lobus oksipitalis* (bagian belakang), dan *lobus parietalis* (bagian antara depan-belakang). Pada bagian kepala manusia, lobus frontalis berada pada bagian dahi; lobus temporalis berada pada bagian pelipis; lobus oksipitalis berada pada bagian belakang kepala; dan lobus parietalis berada pada bagian ubun-ubun. Otak depan juga mencakup bagian-bagian yang lain, seperti talamus, hipotalamus, kelenjar pituitari, dan kelenjar pineal.⁽⁹⁾

b. Otak Kecil (*Cerebellum*)

Otak kecil (infratentorial atau otak belakang) terletak di bagian belakang kepala. Fungsinya untuk mengkoordinasi gerakan otot sukarela dan untuk mempertahankan postur tubuh, keseimbangan, dan equilibrium.⁽⁹⁾

c. Batang Otak (*brainstem*)

Batang otak (garis tengah atau bagian tengah otak) termasuk otak tengah, pons, dan medulla. Fungsi daerah ini meliputi: pergerakan mata dan mulut, penyampaian pesan sensorik (panas, nyeri, keras, dll), rasa lapar, respirasi, kesadaran, fungsi jantung, suhu tubuh, gerakan otot tak sadar, bersin, batuk, muntah, dan menelan.⁽⁹⁾

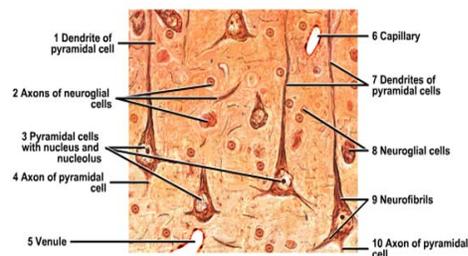
Histologi dan Sitologi Otak

Pada area white matter (medula), bagian otak terdiri dari :

- Serabut saraf bermyelin
- Astrosit fibrosa
- Oligodendrosit
- Mikroglia

Pada area grey matter (korteks), bagian otak terdiri dari:

- Serabut saraf bermyelin dan tidak bermyelin
- Astrosit protoplasmik
- Oligodendrosit
- Mikroglia
- Badan sel neuron



Gambar 1. Jaringan Otak.

Tabel 1. Sel-sel penyusun otak.

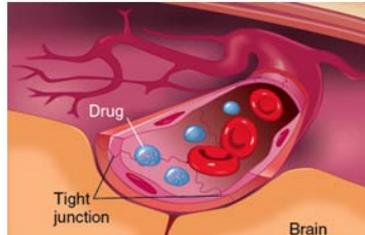
Glial Cell Type	Origin	Location	Main Functions
Oligodendrocyte	Neural tube	Central nervous system	Myelin production, electric insulation
Schwann cell	Neural tube	Peripheral nerves	Myelin production, electric insulation
Astrocyte	Neural tube	Central nervous system	Structural support, repair processes Blood-brain barrier, metabolic exchanges
Ependymal cell	Neural tube	Central nervous system	Lining cavities of central nervous system
Microglia	Bone marrow	Central nervous system	Macrophagic activity

Blood Brain Barrier

Adalah sawar darah otak yang berfungsi mencegah masuknya substansi asing/toxic dari pembuluh darah ke sistem persarafan. Hubungan antar endotel sebagai dinding sawar darah otak menyebabkan permeabilitas dari pembuluh darah otak berkurang.⁽⁸⁾

Ukuran Normal Sel

- Sel Saraf : 4-5 μm
 - Besar : 150 μm
 - Astrosit : 10-20 μm
 - Oligodendroglia : 6-8 μm
- Sel darah
 - eritrosit : 6-9 μm
 - trombosit : 1-4 μm
 - limfosit : 10-15 μm
 - netrofil stab : 14-20 μm
 - eosinofil : 15-25 μm
 - basofil : 12-18 μm



Gambar 2. Skema blood brain barrier.

Tumor Otak

1. Definisi

Kanker otak adalah sekumpulan massa sel-sel otak yang tumbuh abnormal, di luar kendali. Sebagian besar kanker otak dapat menyebar melalui jaringan otak, tetapi jarang menyebar ke area lain dari tubuh. Pada kasus tumor otak jinak, saat mereka tumbuh, mereka dapat menghancurkan dan menekan jaringan otak yang normal lainnya, yang dapat berakibat pada kelumpuhan ataupun fatal. Karena itu, dokter lebih suka menggunakan istilah "tumor otak" daripada "kanker otak." Yang menjadi concern utama pada pasien kanker otak maupun tumor otak ini adalah seberapa cepat mereka menyebar melalui bagian otak/syaraf tulang belakang lainnya dan

apakah mereka bisa diangkat dan tidak kambuh lagi. Kanker Otak dan syaraf tulang belakang pada orang dewasa berbeda dengan pada anak-anak. Mereka sering terbentuk di daerah yang berbeda, berkembang dari tipe sel yang berbeda, dan mungkin pendekatan pengobatannya juga berbeda.⁽¹⁰⁾

2. Jenis-Jenis Kanker Otak

Penting bagi kita untuk membedakan antara kanker otak primer (yaitu bermula di otak), dengan kanker otak sekunder (bermula pada organ lain dalam tubuh seperti paru-paru atau payudara dan kemudian menyebar ke otak). Pada orang dewasa, kanker metastasis ke otak sebenarnya lebih umum dari kanker otak primer. Kanker ini tidak diperlakukan dengan cara yang sama. Sebagai contoh, kanker payudara atau paru-paru yang menyebar ke otak diperlakukan berbeda dari kanker yang dimulai di otak. Pembahasan di sini hanya tentang kanker otak primer. Tidak seperti jenis kanker lainnya, kanker otak atau syaraf tulang belakang jarang menyebar ke organ jauh. Mereka menyebabkan kerusakan karena mereka menyebar secara lokal dan menghancurkan jaringan otak normal di tempat di mana mereka muncul. Namun, kanker otak atau sumsum tulang belakang jarang dianggap "jinak". Kecuali mereka benar-benar telah diangkat atau dihancurkan, sebagian besar kanker otak atau tumor syaraf tulang belakang akan terus berkembang dan akhirnya mengakibatkan kematian. Kanker otak primer dapat dimulai pada satu jenis jaringan atau sel-sel di dalam otak ataupun sumsum tulang belakang. Beberapa tumor mengandung campuran jenis sel. Tumor di daerah yang berbeda dari sistem saraf pusat dapat diobati secara berbeda dan memiliki prognosis yang berbeda.

a. Glioma:

Glioma adalah istilah umum untuk sekelompok tumor yang mulai dalam sel glial. Sejumlah tumor dapat dianggap glioma, termasuk glioblastoma, astrocytomas, oligodendrogliomas, dan ependymomas. Sekitar 4 dari 10 kasus kanker otak adalah glioma. Bila dihitung kasus kanker otak ganas, sekitar 8 dari 10 adalah glioma.

1. Astrocytomas:

Kebanyakan tumor yang timbul di dalam otak itu sendiri bermula dalam sel glial yang disebut astrosit. Tumor ini disebut *astrocytomas*. Statistiknya sekitar 3 dari 10 kanker otak. Kebanyakan *astrocytomas* dapat menyebar luas ke seluruh otak dan menyatu dengan jaringan otak normal, yang dapat membuat mereka sangat sulit untuk diangkat dengan operasi. Kadang-kadang mereka menyebar di sepanjang jalur sistem saraf utama. Sangat jarang bagi mereka untuk menyebarkan ke luar otak atau sumsum tulang belakang. Astrocytomas sering diklasifikasikan sebagai kelas rendah, me-

nengah, atau kelas tinggi, berdasarkan bagaimana sel dilihat di bawah mikroskop. *Astrocytomas* kelas rendah merupakan tipe yang paling lambat berkembang. *Astrocytomas* anaplastik tumbuh pada tingkat moderat, *Astrocytoma* kelas tertinggi (atau glioblastoma) merupakan tipe yang paling cepat berkembang. Tumor ini membuat sekitar dua-pertiga dari *astrocytomas* dan merupakan tipe paling umum dari kanker otak (ganas) yang menyerang orang dewasa.

2. *Oligodendrogliomas*:

Tumor ini mulai pada sel-sel otak yang disebut *oligodendrocytes*. Seperti *astrocytomas*, dapat menyusup ke jaringan otak di dekatnya dan tidak bisa sepenuhnya diangkat oleh operasi. *Oligodendrogliomas* kadang tersebar di sepanjang jalur sistem saraf pusat tetapi jarang menyebar di luar otak atau sumsum tulang belakang. Tipe yang sangat agresif dari tumor ini dikenal sebagai *oligodendrogliomas* anaplastik. Hanya sekitar 3% dari tumor otak berjenis *oligo-dendrogliomas*.

3. *Ependymomas*:

Tumor ini berasal dari sel *ependymal*, yang garis ventrikel. *Ependymomas* dapat menghalangi arus keluar system saraf pusat dari ventrikel, yang menyebabkan kondisi yang disebut hidrosefalus. Tidak seperti *astrocytomas* dan *oligodendrogliomas*, *ependymomas* biasanya tidak tumbuh menyusup ke jaringan otak normal. Akibatnya, beberapa (tetapi tidak semua) *ependymomas* dapat benar-benar diangkat dan disembuhkan dengan operasi. *Ependymomas* syaraf tulang belakang memiliki peluang terbesar untuk disembuhkan melalui operasi pembedahan. *Ependymomas* dapat menyebar di sepanjang jalur CSF tetapi tidak menyebar ke luar otak atau sumsum tulang belakang. Bentuk paling agresifnya dikenal sebagai *ependymomas* anaplastik dan biasanya tidak dapat disembuhkan dengan operasi. Hanya sekitar 2% dari tumor otak berjenis *ependymomas*.

b. Meningioma

Meningioma timbul dari meninges, lapisan jaringan yang mengelilingi bagian luar dari otak dan sumsum tulang belakang. Meningioma berkontribusi pada sekitar 1 dari 3 kanker otak primer dan kanker sumsum tulang belakang. Mereka adalah tumor otak yang paling umum pada orang dewasa. Risiko tumor ini meningkat sejalan dengan usia. Mereka sekitar dua kali lebih umum terjadi pada wanita. Dalam beberapa kasus tumor ini bersifat genetic (diturunkan), terutama pada mereka dengan neurofibromatosis (sindrom tumor jinak pada jaringan syaraf). Meningioma

menyebabkan gejala dengan menekan otak atau syaraf tulang belakang. Sekitar 4 dari 5 meningioma bersifat jinak, dan sebagian besar dapat disembuhkan dengan operasi. Tetapi beberapa meningioma tumbuh sangat dekat dengan struktur vital dalam otak dan tidak bisa disembuhkan dengan pembedahan saja. Sejumlah kecil meningioma bersifat ganas dan mungkin kembali berkali-kali setelah operasi atau bahkan menyebar ke bagian lain dari tubuh.

c. *Medulloblastomas*

Medulloblastomas adalah tumor yang berkembang dari sel *neuroectodermal* (sel saraf primitif) di otak kecil. Mereka adalah kanker yang tumbuh cepat dan sering menyebar ke seluruh jalur cairan serebrospinal, tetapi mereka dapat diobati dengan terapi radiasi dan kemoterapi. *Medulloblastomas* terjadi lebih sering pada anak-anak dibandingkan orang dewasa. Mereka adalah bagian dari kelas tumor disebut tumor *neuroectodermal* primitif (PNETs) yang dapat terjadi pada otak besar dan di tempat lain dalam sistem saraf pusat.

d. *Gangliogliomas*

Tumor yang mengandung neuron dan sel glial disebut *ganglioglioma*. Ini sangat jarang terjadi pada orang dewasa dan memiliki prospek kesembuhan tinggi dengan operasi saja atau operasi yang dikombinasikan dengan radioterapi.

e. *Schwannomas (neurilemomas)*

Schwannomas berasal dari sel Schwann, yang merupakan bagian pembentuk mielin saraf tengkorak dan saraf perifer lainnya. Tumor ini biasanya jinak. Mereka bisa timbul dari saraf kranial. Ketika mereka membentuk tumor dari saraf kranial yang bertanggung jawab untuk keseimbangan dekat otak kecil, mereka disebut *schwannomas* vestibular atau neuromas akustik. Mereka juga mungkin timbul dari saraf tulang belakang setelah mereka telah meninggalkan sumsum tulang belakang. *Schwannomas* membuat sekitar 9% dari semua tumor SSP.

f. Tumor lain yang dapat dimulai pada atau dekat otak:

Chordomas:

Tumor ini jarang terjadi mulai pada tulang di dasar tengkorak atau di ujung bawah tulang belakang. *Chordomas* tidak dari sistem saraf pusat, tetapi mereka dapat menyebabkan cedera pada sistem saraf di dekatnya dengan cara menekannya. Tumor ini diobati dengan operasi pengangkatan jika memungkinkan, dan diikuti dengan radioterapi, namun mereka cenderung kembali di daerah yang sama setelah pengobatan, yang dapat menyebabkan cedera progresif dan kematian. Mereka biasanya tidak menyebar ke organ lain.

Non-Hodgkin limfoma:

Limfoma dimulai pada limfosit (salah satu jenis sel utama dari sistem kekebalan tubuh). Beberapa jenis limfoma sistem saraf pusat (SSP) terjadi pada orang dengan masalah sistem kekebalan tubuh, seperti mereka yang terinfeksi HIV. Perkembangan pengobatan baru untuk AIDS, menyebabkan jenis limfoma otak menjadi kurang umum dalam beberapa tahun terakhir. Limfoma otak seringkali sangat ganas dan dapat sulit untuk diobati. Kemajuan terbaru dalam kemoterapi, bagaimanapun, telah meningkatkan prognosis penderita kanker ini.⁽¹⁰⁾

STATISTIK KEJADIAN

Tingkat kelangsungan hidup pengidap kanker otak mengacu pada jumlah persentase pengidap yang dilaporkan masih hidup setelah didiagnosa menderita kanker sekitar 5 thn sebelumnya. Tingkat kelangsungan hidup penderita kanker otak dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk ukuran tumor, di mana bagian dari otak, tingkat keparahan stadium kanker. Dalam banyak kesempatan, kesehatan umum pasien juga merupakan faktor yang menunjukkan kelangsungan hidup. Statistik tingkat kelangsungan hidup didasarkan pada statistik jumlah pengidap, dan sebenarnya tidak harus digunakan untuk memprediksi kelangsungan hidup suatu individu atau pasien. Healthline.com melaporkan bahwa anak-anak pada usia 14 memiliki sekitar 73 persen kemungkinan kanker selamat dari otak dan hidup sampai lima tahun lebih, sedangkan tingkat kelangsungan hidup turun menjadi 55 persen dengan orang dewasa muda antara 15 dan 44. Pasien di antara usia 45 dan 64 memiliki tingkat 16 persen, dan orang tua memiliki tingkat kelangsungan hidup hanya 5 persen.

Fakta statistik menunjukkan bahwa dengan kombinasi yang tepat dan penggunaan radioterapi dan obat kemoterapi, kehidupan mereka dengan kanker otak mungkin berkepanjangan. Pada beberapa pasien, kualitas hidup bahkan dapat diperbaiki tetapi ada orang-orang yang mudah menyerah dan tidak untungnya bisa hidup lebih dari 2 tahun. Tingkat kelangsungan hidup pengidap kanker otak yang disajikan disini didasarkan pada hasil relatif. Tingkat kelangsungan hidup relatif pada 5 tahun umur kanker otak dengan ras dan jenis kelamin:

- 32,1 persen dari pria Kaukasia
- 37,7 persen untuk laki-laki Afrika-Amerika
- 33,5 persen wanita Kaukasia
- 37,5 persen untuk perempuan Afrika-Amerika.

Sekitar 85% dari gangguan fisik dipengaruhi oleh stres mental dan emosi negatif pada stadium empat/metastasis dari penyakit. Banyak pasien bisa membuktikan bahwa emosi negatif dan stres dapat melemahkan sistem kekebalan meskipun secara

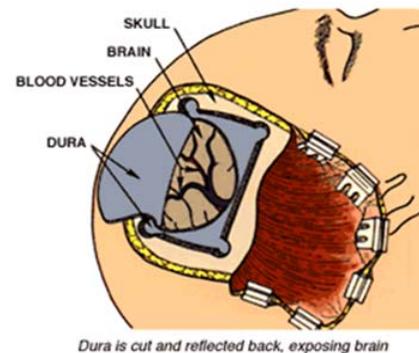
medis tidak ada hubungan langsung antara emosi negatif dan kanker.⁽¹⁰⁾

MODALITAS TERAPI

Pasien kanker otak memiliki beberapa pilihan pengobatan. Tergantung dari jenis dan stadium kanker, pasien dapat diobati dengan operasi pembedahan, radioterapi, atau kemoterapi. Beberapa pasien menerima kombinasi dari perawatan diatas. Selain itu, pada setiap tahapan penyakit, pasien mungkin menjalani pengobatan untuk mengendalikan rasa nyeri dari kanker, untuk meringankan efek samping dari terapi, dan untuk meringankan masalah emosional. Jenis pengobatan ini disebut perawatan paliatif.

1. Pembedahan Untuk Kanker Otak

Pembedahan adalah pengobatan yang paling umum untuk kanker otak. Tujuannya adalah untuk mengangkat sebanyak kankernya dan meminimalisir sebisa mungkin peluang kehilangan fungsi otak. Operasi untuk membuka tulang tengkorak disebut kraniotomi. Hal ini dilakukan dengan anestesi umum. Sebelum operasi dimulai, rambut kepala dicukur. Ahli bedah kemudian membuat sayatan di kulit kepala menggunakan sejenis gergaji khusus untuk mengangkat sepotong tulang dari tengkorak. Setelah menghapus sebagian atau seluruh tumor, ahli bedah menutup kembali bukaan tersebut dengan potongan tulang tadi, sepotong metal atau bahan. Ahli bedah kemudian menutup sayatan di kulit kepala. Beberapa ahli bedah dapat menggunakan saluran yang ditempatkan di bawah kulit kepala selama satu atau dua hari setelah operasi untuk meminimalkan akumulasi darah atau cairan.



Gambar 3. Skema lapisan *scalp* dari luar ke dalam.

Efek samping yang mungkin timbul pasca operasi pembedahan kanker otak adalah sakit kepala atau rasa tidak nyaman selama beberapa hari pertama setelah operasi. Dalam hal ini dapat diberikan obat sakit kepala. Masalah lain yang kurang umum yang dapat terjadi adalah menumpuknya cairan cerebro-

pinal di otak yang mengakibatkan pembengkakan otak (edema). Biasanya pasien diberikan steroid untuk meringankan pembengkakan. Sebuah operasi kedua mungkin diperlukan untuk mengalirkan cairan. Dokter bedah dapat menempatkan sebuah tabung panjang dan tipis (shunt) dalam ventrikel otak. Tabung ini diletakkan di bawah kulit ke bagian lain dari tubuh, biasanya perut. Kelebihan cairan dari otak dialirkan ke perut. Kadang-kadang cairan dialirkan ke jantung sebagai gantinya. Infeksi adalah masalah lain yang dapat berkembang setelah operasi (diobati dengan antibiotik). Operasi otak dapat merusak jaringan normal. Kerusakan otak bisa menjadi masalah serius. Pasien mungkin memiliki masalah berpikir, melihat, atau berbicara. Pasien juga mungkin mengalami perubahan kepribadian atau kejang. Sebagian besar masalah ini berkurang dengan berlalunya waktu. Tetapi kadang-kadang kerusakan otak bisa permanen. Pasien mungkin memerlukan terapi fisik, terapi bicara, atau terapi kerja.

2. Radiosurgery Stereotactic

Radiosurgery stereotactic adalah teknik "knifeless" yang lebih baru untuk menghancurkan kanker otak tanpa membuka tengkorak. CT scan atau MRI digunakan untuk menentukan lokasi yang tepat dari tumor di otak. Energi radiasi tingkat tinggi diarahkan ke tumornya dari berbagai sudut untuk menghancurkan tumornya. Alatnya bervariasi, mulai dari penggunaan pisau gamma, atau akselerator linier dengan foton, ataupun sinar proton. Kelebihan dari prosedur knifeless ini adalah memperkecil kemungkinan komplikasi pada pasien dan memperpendek waktu pemulihan. Kekurangannya adalah tidak adanya sample jaringan tumor yang dapat diteliti lebih lanjut oleh ahli patologi, serta pembengkakan otak yang dapat terjadi setelah radioterapi. Kadang-kadang operasi tidak dimungkinkan. Jika tumor terjadi di batang otak (brainstem) atau daerah-daerah tertentu lainnya, ahli bedah tidak mungkin dapat mengangkat tumor tanpa merusak jaringan otak normal. Dalam hal ini pasien dapat menerima radioterapi atau perawatan lainnya.

3. Radioterapi

Radioterapi menggunakan X-ray untuk membunuh sel-sel tumor. Sebuah mesin besar diarahkan pada tumor dan jaringan di dekatnya. Mungkin kadang radiasi diarahkan ke seluruh otak atau ke syaraf tulang belakang. Radioterapi biasanya dilakukan sesudah operasi. Radiasi membunuh sel-sel tumor (sisa) yang mungkin tidak dapat diangkat melalui operasi. Radiasi juga dapat dilakukan sebagai terapi pengganti operasi. Jadwal pengobatan tergantung pada jenis dan ukuran tumor serta usia pasien. Setiap sesi radioterapi biasanya hanya berlangsung beberapa menit. Beberapa bentuk terapi radiasi antara lain fraksinasi dan hiperfraksinasi. Fraksinasi

merupakan radioterapi yang biasanya diberikan lima hari seminggu selama beberapa minggu. Memberikan dosis total radiasi secara periodik membantu melindungi jaringan sehat di daerah tumor. Pada bentuk hiperfraksinasi pasien mendapat dosis kecil radiasi dua atau tiga kali sehari, bukan jumlah yang lebih besar sekali sehari. Efek samping dari radioterapi dapat meliputi: perasaan lelah berkepanjangan, mual, muntah, kerontokan rambut, perubahan warna kulit (seperti terbakar) di lokasi radiasi, sakit kepala dan kejang (gejala nekrosis radiasi).

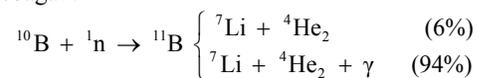
4. Kemoterapi

Kemoterapi yaitu penggunaan satu atau lebih obat-obatan untuk membunuh sel-sel kanker. Kemoterapi diberikan secara oral atau dengan infus intravena ke seluruh tubuh. Obat-obatan biasanya diberikan dalam 2-4 siklus yang meliputi periode pengobatan dan periode pemulihan. Dua jenis obat kemoterapi, yaitu: *temozolomide* (Temodar) dan *bevacizumab* (Avastin), baru-baru ini telah mendapat persetujuan untuk pengobatan glioma ganas. Mereka lebih efektif, dan memiliki efek samping lebih sedikit jika dibandingkan dengan obat-obatan kemo versi lama. Temozolomide memiliki keunggulan lain, yaitu bisa secara oral. Efek samping dari kemoterapi, antara lain: mual dan muntah, sariawan, kehilangan nafsu makan, rambut rontok, dan banyak lainnya. Untuk menangani efek samping dari kemoterapi, diskusikan hal ini dengan dokter anda.⁽¹⁰⁾

BNCT

1. Teori Dasar BNCT

Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) merupakan suatu metode radioterapi yang didasarkan pada reaksi nuklir yang terjadi ketika boron-10 yang diiradiasi dengan neutron termal/epitermal untuk menghasilkan partikel alpha dan inti lithium-7. Pertama-tama, terapi dilakukan dengan menginjeksikan ^{10}B ke sel kanker. Ketika bagian tubuh yang terserang kanker tersebut diiradiasi neutron termal, neutron akan ditangkap oleh boron yang memicu reaksi BNC. Ion ^7Li dan partikel α yang bergerak berlawanan arah, keduanya memiliki tenaga besar dan berat yang dengan cepat bergerak menembus sel kanker dan menghancurkannya. Syarat yang diperlukan agar BNCT berhasil yaitu terdapat konsentrasi boron dalam jumlah besar di dalam sel kanker serta terdapat neutron yang cukup untuk mencapai atom boron dan memicu reaksi tangkapan neutron boron. Reaksinya dapat dituliskan sebagai :



Kelebihan utama dari BNCT adalah kemampuannya untuk secara selektif menghantarkan dosis

yang diperlukan ke sel kanker sasaran dengan tidak merusak sel normal di sekitarnya. Selain itu, senyawa boron sendiri tidak bersifat racun sehingga aman saat berada dalam tubuh.⁽⁶⁾

2. BNCT untuk Tumor Otak

Boron Neutron Capture Therapy merupakan radioterapi eksperimen yang telah mulai diterapkan dalam terapi *Glioblastoma*. *Boron Neutron Capture Therapy* memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan radioterapi eksternal TMZ. *Boron Neutron Capture Therapy* merupakan terapi dengan fraksi tunggal dengan efek samping ringan pada pasien. *Boron Neutron Capture Therapy* memberikan 6 minggu kualitas hidup yang baik selama proses pengobatan.^(1,5)

Efek terapeutik dari BNCT tergantung pada distribusi boron-10 pada sel sel dan tingkah laku partikel yang digenerasi di dalam sel tumor. Dua senyawa boron yang sudah digunakan untuk BNCT adalah BSH (*sodium borocaptate*) dan BPA (*p-boronophenylalanine*). BSH terakumulasi disekitar membran sel sedangkan BPA terakumulasi ke dalam nukleus sel.^(3,4)

High-grade astrocytomas, glioblastoma, tumor otak dan metastasis merupakan kelompok utama dari neoplasma yang tidak ada pengobatan yang efektif. Ada kecenderungan peningkatan penggunaan BNCT kombinasi dengan operasi untuk mengobati pasien dengan tumor otak primer ataupun metastasis. Untuk mencapai keberhasilan BNCT, sejumlah besar boron harus terlokalisasi pada sel neoplastik, dan jumlah neutron termal harus cukup memadai untuk bisa diserap oleh atom boron agar terjadi reaksi yang menghasilkan partikel alfa dan Li. Oleh karena itu penting sekali agar sejumlah besar atom 10B bisa secara selektif berikatan dengan sel-sel kanker. Di samping itu juga diperlukan fluence neutron yang tinggi untuk bisa mencapai ke tumor. Dua senyawa boron saat ini sedang digunakan secara klinis, natrium borocaptate (BSH) dan boronophenylalanine (BPA), dan sejumlah senyawa baru masih dalam penelitian, termasuk porfirin boronated, nukleosida, asam amino, poliamina, antibodi monoklonal dan bi-specific, liposom, dan *epidermal growth factor*.^(1,3,4)

Reaktor nuklir, saat ini, merupakan satu-satunya sumber neutron untuk BNCT, dan proses fisi dalam inti menghasilkan neutron termal dengan energi rendah dan epitermal, neutron energi yang cepat atau tinggi (> 10.000 eV), dan sinar gamma. Meskipun neutron termal telah digunakan secara klinis di Jepang untuk mengobati pasien dengan tumor otak dan melanoma kulit, neutron epitermal lebih bermanfaat karena sifat penetrasi ke dalam jaringan lebih besar.⁽²⁾

Penggunaan pertama BNCT dalam medis, dilakukan antara tahun 1951 sampai 1961 di BNL (Brookhaven National Laboratory, USA) dan MGH/

MIT (Massachusetts General Hospital, Massachusetts Institute of Technology, USA) menggunakan berkas neutron termal untuk merawat pasien dengan glioma (sejenis kanker otak). Glioma dipilih karena penyakit ini memiliki prognosis yang buruk, bahkan dengan metode terapi paling modern. Dengan demikian, bahkan keberhasilan paling minimal BNCT dalam pengobatan glioma dapat dianggap jauh lebih efektif dibanding metode yang lainnya.⁽²⁾

3. Studi Kasus BNCT untuk Terapi Glioma

Studi klinis yang dilakukan oleh University of Tsukuba BNCT research group (first clinical experiences at JAERI) dimulai sejak November 1995, dengan pertimbangan segi keamanan secara klinis, efikasi, etika. Studi ini atas kerjasama JAERI, University of Tsukuba, University of Tsukuba Hospital, Naka Central Hospital. Kriteria pasien pada studi klinis ini adalah sebagai berikut:

1. Glioma grade 3-4
2. Umur kurang dari 70 tahun
3. Keadaan umum bagus
4. Tidak pernah kemoterapi/radiasi sebelumnya (kecuali terapi radiasi primer pada pasien Glioma rekuren)
5. Letak tumor tidak lebih dari 4 cm dari permukaan
6. Tidak terdapat penyakit sistemik yang serius

Langkah-langkah dalam BNCT dilakukan sebagai berikut:

1. BSH sebesar 100 mg/kg berat badan dilarutkan dalam 500 ml saline diberikan melalui infus drip selama 1 jam. Infus dimulai 12 jam sebelum BNCT.
2. Darah diambil serial untuk analisa konsentrasi boron.
3. Spesimen dari bagian yang berbeda disimpan dan dianalisa untuk menghitung konsentrasi boron.
4. Dosis radiasi ditentukan dari konsentrasi boron pd tumor dan fluens neutron pada dosis target minimal.
5. Fluks neutron diperoleh dengan cara mengambil kawat yang terbuat dari emas, 30 menit sesudah radiasi dimulai.
6. Volume target minimal dihitung 2 cm dari batas tumor (dilihat dengan MRI dg bahan kontras T1-weighted Gd-DTPA).
7. Fluks neutron pada permukaan juga dimonitor.
8. Dosis pada permukaan dibatasi sampai 5 Gy.

Kasus 1

- wanita, 40 th dengan glioma rekuren grade 3, terapi awal 7 tahun sebelumnya. Pasien menjalani iradiasi konvensional 60 Gy dan kemoterapi setelah operasi pertamanya.
- BNCT dipilih sebagai alternatif terapi karena pasien telah menerima full-dose radiasi.
- BSH 10 g diberikan 12 jam sebelum BNCT.

- Konsentrasi boron di bagian tumor yang berbeda sebelum BNCT adalah 18 dan 76 i boron dalam darah sebesar 19-27 ppm selama BNCT.
- Dosis tumor target 10 Gy (*physical dose*).

Kasus 2

Anak usia 1 tahun dengan glioblastoma multiformis, pasien ini mendapat 5 g BSH 48 jam dan 12 jam sebelum BNCT. BNCT berjalan lancar, dan sesudahnya, hingga 5 bulan kemudian terdapat lagi tumor rekurens dan diterapi dengan modalitas terapi lain.

Pasien lain yang diterapi ada 2 dengan kasus glioblastoma, dan tidak mengalami rekurensi selama follow up 2-4 bulan. Untuk clinical trial BNCT perlu diperhatikan aspek medis, sosioekonomi, etika, kerjasama RS, staf medis, ijin dari komite kode etik. Untuk perencanaan terapi, dipakai tumor-to-blood ratio dikalikan nilai rata2 konsentrasi boron pd darah sebelum dan sesudah BNCT untuk memperkirakan konsentrasi boron selama BNCT. Data Kageji et al. nilai rata2 tumor-to-blood ratio adalah 1.3 ± 0.65 .^(2,4)

Permasalahan dalam Terapi BNCT untuk Glioma

Efek samping yang tampak berupa reaksi pada kulit kepala serta pembuluh kapiler otak yang mati. Hal ini terjadi akibat penetrasi neutron termal yang tidak mencukupi dan penyebaran boron yang buruk. Beberapa usaha lanjutan untuk membuktikan keefektifan BNCT terus dilakukan. Sampai pada satu dekade terakhir seiring dengan perkembangan kimia, farmakologi, onkologi, teknik nuklir, dan fisika, muncul kemungkinan untuk mewujudkan BNCT dengan cara yang lebih maju. Perhatian dialihkan pada pengembangan dan pemanfaatan berkas neutron epithermal untuk mengatasi permasalahan kurangnya penetrasi neutron termal.

Adanya *Blood Brain Barrier* pada otak menjadi permasalahan untuk penyampaian senyawa boron ke tumor target. pengembangan senyawa boron baru serta proses penyampaian boron perlu terus dilakukan penelitian.^(2,4)

KESIMPULAN

Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) merupakan alternatif modalitas terapi untuk kanker dengan efek samping kerusakan yang minimal, penggunaan secara terlokalisir dan dengan paduan senyawa boron yang selektif akan memberikan keuntungan yang besar pada terapi kanker, terutama pada kanker yang sulit untuk dilakukan tindakan operasi.

PENUTUP

Penelitian lanjutan untuk perkembangan terapi kanker dengan menggunakan metode BNCT sangat diperlukan

DAFTAR PUSTAKA

1. BARTH, ROLF F., *Biologic Considerations in Targeting Brain Tumors for Boron Neutron Capture Therapy*, Boron Neutron Capture Therapy for Tumors” ed. by Hatanaka H., Nishimura; 1986 : p 533-539.
2. MATSUMURA, A., SHIBATA Y. *et al.*, *The University of Tsukuba BNCT Research Group: First Clinical Experiences at JAERI*, Advances in Neutron Capture Therapy” ;1997 : p 46-50.
3. NAKAGAWA, Y., *What Were Important Factors in Patients treated by BNCT in Japan*, Advance in Neutron Capture Therapy” ;1997 : p 65-69.
4. NAKAGAWA, Y., HATANAKA, H., *Recent Study of Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Brain Tumor in Japan*, Boron Neutron Capture Therapy for Tumors ed. by Hatanaka H., Nishimura; 1986 : p 717-724.
5. IAEA, *Current Status of Neutron Capture Therapy*, IAEA-TECDOC-1223, Vienna, 2001 : p 1-5.
6. MATSUMURA, A. *Boron Neutron Capture Therapy –Next Generation of Cancer Therapy*, Presentation
7. KUEHNEL, W., *Color Atlas of Cytology, Histology, and Microscopic Anatomy*, Thieme Stuttgart, New York, 2003. 8.
8. MASDAR, HURIATUL, *Kuliah Pengantar Histologi Sistem Saraf*, 2011.
9. SUMARSONO, SONY H, *Kuliah Sistem Saraf*.
10. www.abta.org/brain-tumor-information/types-of-tumors/

TANYA JAWAB

Dr. Andriani

- GBM tidak dapat digunakan BSH karena tidak dapat menembus BBB.
- BPA merupakan boron compound yang dapat menembus BBB, mungkin karena BPA merupakan berserat.
- *Guideline* dari dalam asam amino phenylsalat yang memiliki transport untuk BBB terapi BNCT mengenai boron *compound* sudah ada.
- Administrasi boron dapat melalui iv atau ip.

Sri Nurwati

- *Iya memang benar salah satu metode penyampaian boron adalah dengan agen asam amino.*
- *Guideline untuk terapi BNCT yang sudah ada itu yang sudah melewati uji klinis.*
- *Selain intravena, administrasi lewat intracarotid.*