

Stereotactic Radiosurgery pada Benign Skull Base Tumor

HENRY KODRAT¹, RIMA NOVIRIANTHY²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan

²Departement Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia

Diterima: 29 Oktober 2015, Direview: 11 Desember 2015, Disetujui: 8 Januari 2016

ABSTRACT

Total removal is difficult to be performed in skull base tumors because its location is surrounded by important structures such as nerves and blood vessels. Therefore, radiotherapy is one of treatment modalities that has been proven efficacy. Simultaneous with the development of imaging technology and advancement of radiobiology, radiosurgery is an emerging therapeutic modality. Radiosurgery is radiotherapy method which delivers high dose irradiation in single fraction. Rational use of stereotactic radiosurgery on benign skull base tumor is from radiobiology point of view; there is no advantage can be achieved from conventional dose fractionated radiotherapy compared with high dose. However, if we want to delivered high dose radiation, we must apply rigid immobilization, target definition using stereotactic navigation and image guidance verification. Radiosurgery can only be delivered in small intracranial lesion.

Keyword: stereotactic, radiosurgery, skull base tumor

ABSTRAK

Reseksi total kadang sulit dilakukan pada tumor yang terletak pada dasar tengkorak. Hal ini disebabkan lokasinya dikelilingi oleh struktur saraf dan pembuluh darah penting. Oleh karena itu, radioterapi merupakan salah satu modalitas terapi yang sudah terbukti manfaatnya. Sejalan dengan perkembangan teknologi pencitraan dan kemajuan pengetahuan radiobiologi, *radiosurgery* merupakan modalitas terapi yang melejit penggunaannya. *Radiosurgery* adalah metode pemberian radioterapi dengan dosis tinggi dan diberikan dalam fraksi tunggal. Rasional penggunaan *stereotactic radiosurgery* pada tumor jinak dasar tengkorak adalah karena dari sudut pandang radiobiologi, tidak ada kelebihan dari radioterapi dengan dosis konvensional dibandingkan dengan dosis tinggi. Namun, untuk pemberian dosis tinggi diwajibkan imobilisasi yang rigid dan lokalisasi yang akurat dengan menggunakan navigasi stereotaktik dan verifikasi dengan panduan pencitraan radiologi. *Radiosurgery* hanya dapat diberikan pada kelainan intrakranial yang berukuran kecil.

Kata Kunci: stereotaktik, *radiosurgery*, tumor dasar tengkorak

KORESPONDENSI:

dr. Henry Kodrat Sp. Onk.

Rad

Staf Pengajar Onkologi

Radiasi Fakultas

Kedokteran Universitas

Pelita Harapan

Email:

henrykodrat@gmail.com

PENDAHULUAN

Tumor dasar tengkorak (*benign skull base tumor*) terletak pada daerah dengan struktur anatomi yang kompleks dan terletak bersebelahan dengan struktur jaringan saraf yang penting seperti otak, saraf kranialis, batang otak, dan bola mata. Tumor dasar tengkorak terdiri dari beberapa jenis histopatologik, mulai dari tumor jinak sampai dengan tumor ganas. Berbagai jenis histopatologik yang dapat ditemukan

pada tumor dasar tengkorak antara lain adenoma, *craniopharyngioma*, *schwannoma*, *meningioma*, *chordoma* dan tumor ganas seperti karsinoma, sarkoma, limfoma, dan melanoma.¹

Pengobatan utama pada tumor dan keganasan pada umumnya adalah reseksi sebanyak mungkin. Hal ini bertujuan untuk mengeradikasi sel tumor, sekaligus untuk memperoleh sampel jaringan untuk pemeriksaan histopatologik. Namun, pada tumor dasar tengkorak, karena lokasinya berdekatan dengan struktur penting, terkadang reseksi komplis menjadi sulit tercapai. Oleh karena itu, perlu dipikirkan modalitas lain seperti radioterapi yang dapat menghambat pertumbuhan sisa sel tumor dalam ukuran sekecil mungkin maupun membunuh sel kanker. Seiring dengan perkembangan teknologi, pemberian radiasi dengan presisi tinggi dengan dosis yang bersifat ablatif menjadi mungkin dilakukan. Ini dikenal sebagai *radiosurgery*.^{1,2}

Pengertian Stereotactic Radiosurgery

Stereotactic berasal dari bahasa Yunani "*stereos*" berarti padat (seperti pada 3 dimensi pada bangun ruang benda padat) dan "*taxis*" berarti pengaturan atau urutan orientasi. *Stereotactic radiosurgery* (SRS) didefinisikan sebagai prosedur yang menggunakan berkas sinar pengion yang terfokus, yang diberikan dalam fraksi tunggal dengan dosis yang tinggi untuk tujuan ablatif, yang diberikan dengan akurasi dan presisi yang tinggi karena menggunakan prinsip lokalisasi atau navigasi stereotaktik. Karena menggunakan dosis yang tinggi, pada SRS harus dilaksanakan dengan imobilisasi yang bersifat rigid dan proses verifikasi penyinaran yang dipandu pencitraan modern. Jadi, pada SRS, ada beberapa prinsip yang perlu diperhatikan, antara lain imobilisasi yang rigid, dosis radiasi yang tinggi, lokalisasi target dengan navigasi stereotaktik, dan verifikasi berbasis pencitraan.³

Radiosurgery dapat diberikan dengan pesawat radioterapi yang berbasis sinar gamma yang dikenal sebagai Gamma Knife® dan alat radiasi yang berbasis sinar X (foton) seperti Linear Accelerator (LINAC), Cyberknife®, atau Tomotherapy®. *Radiosurgery* sudah terbukti efikasinya pada berbagai kelainan intrakranial seperti tumor dasar tengkorak, glioma derajat rendah, *arterio-venous malformation* (AVM), metastases otak, dan kelainan fungsional otak seperti trigeminal neuralgia, serta *involuntary movement*.^{3,4}

Radiosurgery mulai digunakan untuk pengobatan pada tahun 1960-an oleh ahli bedah saraf Swedia Dr. Lars Leksell. Pada masa itu, SRS masih diberikan dengan imobilisasi yang rigid dengan *frame* yang

bersifat invasif, yaitu kepala difiksasi pada *frame* stereotaktik dengan menggunakan baut yang menempel pada tulang tengkorak. Sejalan dengan perkembangan teknologi pencitraan, teknologi *radiosurgery* juga berkembang dengan pesat. Saat ini, *radiosurgery* dapat diberikan dengan teknik non-invasif, yang dikenal sebagai *frameless* SRS, yaitu dengan menggunakan masker khusus berupa fiksasi dental atau thermoplast ganda (*double mask*). Dari studi Verbakel dkk., diperoleh kesimpulan penggunaan *frameless* SRS dengan verifikasi pencitraan modern mempunyai akurasi yang sama dengan penggunaan *frame* invasif.^{3,5,6}

Indikasi Radiosurgery

Radiosurgery merupakan pilihan terapi yang penting untuk kelainan intrakranial. Terdapat beberapa alasan dilakukannya *radiosurgery*, antara lain tumor yang sulit dijangkau dengan operasi, misalnya tumor dasar tengkorak, tumor yang berukuran kecil, dan tumor yang proliferasi lambat di mana sifat tumor ini kurang respons dengan radioterapi dosis konvensional.^{2,5}

Tumor pada dasar tengkorak terkadang sulit dilakukan reseksi total karena lokasi tumor yang berdekatan dengan struktur-struktur penting seperti saraf kranialis, batang otak, dan pembuluh darah otak seperti sinus cavernosus. Oleh karena itu, SRS dapat diberikan sebagai terapi definitif maupun terapi ajuvan pasca-reseksi parsial atau reseksi *near total*.^{2,5}

Sehubungan dengan dosis radiasi yang tinggi pada *radiosurgery*, ukuran tumor merupakan salah satu syarat mutlak yang harus diperhatikan. Hal ini disebabkan dosis *radiosurgery* yang tinggi apabila diberikan pada tumor yang berukuran besar dapat menimbulkan toksisitas yang tidak diharapkan. Saat ini, yang menjadi panduan untuk pemberian dosis adalah berdasarkan RTOG 90-05, di mana studi ini menilai dosis toleransi maksimum untuk *radiosurgery* pada pasien yang sudah diradiasi sebelumnya pada kasus tumor primer dan metastases otak, yang dihubungkan dengan diameter maksimum tumor. Dosis maksimumnya adalah 24 Gy, 18 Gy, dan 15 Gy pada tumor berukuran ≤ 20 mm, 21-30 mm, dan 31-40 mm pada diameter maksimum. Namun, yang paling penting diperhatikan dalam pemberian adalah dosis yang diberikan tidak boleh melebihi dosis toleransi jaringan sehat pertama pada organ sehat yang penting seperti saraf dan kiasma optikum, batang otak, medulla spinalis, dan parenkim otak.^{7,8}

Tumor jinak mempunyai sifat radioresisten sehingga efek radiasi pada kasus ini kurang menggembarakan.

Sifat radioresisten ini dihubungkan dengan proliferasi yang rendah. Radioterapi memberikan respons yang memuaskan pada tumor dengan proliferasi yang cepat. Kelebihan dari fraksinasi pada radioterapi adalah untuk menurunkan toksisitas jaringan sehat. Namun, karena *radiosurgery* memberikan radiasi dengan presisi yang tinggi sehingga dosis radiasi ke jaringan sehat dapat diminimalisir. Di samping itu, dari model radiobiologi, diperoleh kesimpulan tidak ada keuntungan yang diperoleh dengan fraksinasi pada tumor dengan proliferasi lambat sehingga pada kasus ini lebih dianjurkan pemberian *radiosurgery* atau radioterapi hipofraksinasi. Selain itu, radiasi dengan fraksinasi yang pendek lebih nyaman untuk pasien. Yang perlu diingat adalah bahwa tumor dengan proliferasi yang rendah mempunyai respons radioterapi yang lambat sehingga kriteria respons terapi yang berhasil pada tumor jinak adalah tumor tidak bertambah besar (*stable disease*) dan respons pengecilan tumor membutuhkan waktu yang lama.^{5,9}

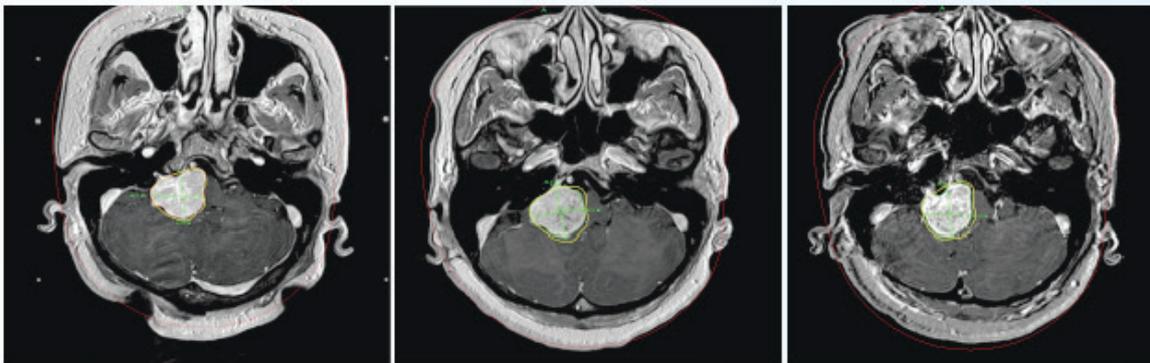
Radiosurgery pada Berbagai Jenis Tumor Jinak Dasar Tengkorak

Vestibular schwannoma adalah tumor jinak yang berasal dari sel selaput saraf dari saraf kranial vestibular koklearis. Pilihan pengobatan pada kasus ini adalah observasi, pembedahan mikro, *radiosurgery*, dan radioterapi. Studi dari Flickinger dkk., menyatakan dengan dosis 12-13 Gy memberikan respons kontrol tumor 6 tahun 97,5-99% dan preservasi saraf kranialis 95-100%. Karpinos dkk., juga menyatakan tidak terdapat perbedaan respons kontrol tumor antara *radiosurgery* dengan pembedahan mikro.^{10,11,12}

Meningioma merupakan tumor jinak yang berasal sel *arachnoid cap* yang terdapat pada meninges. Standar pengobatan pada meningioma adalah reseksi radikal, di mana tumor dengan dural sekitarnya \pm

2 cm direseksi (Simpson grade 0). Ketika meningioma terletak pada dasar tengkorak, reseksi total menjadi sulit untuk tercapai. *Radiosurgery* dapat diberikan sebagai terapi definitif atau terapi ajuvan untuk meningkatkan kontrol lokal. Angka kekambuhan meningioma tergantung dari tingkatan reseksi berdasarkan Simpson *grading*. Semakin tinggi tingkatan reseksi, semakin tinggi angka kekambuhan. Studi dari Pollock menyatakan kontrol lokal meningioma berukuran kecil dan sedang yang diterapi dengan *radiosurgery* sebanding dengan meningioma yang direseksi berdasarkan tingkatan Simpson derajat 1. Dosis yang diberikan pada meningioma adalah 12-16 Gy dengan kontrol lokal 5-10 tahun 87-98%.^{5,13}

Adenoma hipofisis merupakan tumor jinak dari kelenjar hipofisis. Adenoma hipofisis terdiri dari beberapa jenis, yaitu adenoma hipofisis fungsional, non-fungsional, dan prolaktinoma. Pilihan pengobatan prolaktinoma adalah medikamentosa dengan obat bromocriptine atau cabergoline. Adenoma hipofisis fungsional dan makroadenoma (>1 cm) non-fungsional dapat diobati dengan operasi, *radiosurgery*, dan radioterapi. Operasi merupakan pilihan pertama apabila ditemukan kompresi dari chiasma optikum. *Radiosurgery* dan radioterapi dapat diberikan sebagai terapi definitif pada kasus *in-operable* atau terapi ajuvan setelah reseksi parsial. Salah satu syarat untuk dilakukan *radiosurgery* adalah terdapat jarak antara tumor dan chiasma > 2-3 mm. Apabila jarak tumor dengan chiasma optik < 2 mm maka lebih dianjurkan untuk radioterapi terfraksinasi. Dosis *radiosurgery* pada makroadenoma non-fungsional adalah 14-16 Gy dengan kontrol lokal 5 tahun 93-94%. Dosis *radiosurgery* pada makroadenoma fungsional adalah 20 Gy dengan kontrol kadar hormonal 2,8 – 3,5 tahun berkisar 42-96%.^{5,14,15}



Gambar 1: Pria 59 tahun dengan meningioma pada *cerebello-pontine angle* kanan yang diterapi dengan *radiosurgery*. Setelah dilakukan *follow-up* 10 dan 25 bulan, dijumpai *stable disease* berdasarkan kriteria *response evaluation criteria in solid tumor* (RECIST)

Craniopharyngioma adalah tumor jinak ekstra aksial yang berepitel skuamous dan kadang-kadang terdiri atas tumor kistik. *Craniopharyngioma* berasal dari sisa saluran *craniopharyngeal* dan atau *Rathke Cleft*. *Craniopharyngioma* lebih sering dijumpai pada anak-anak dan pada potongan koronal MRI. *Craniopharyngioma* terletak di atas chiasma optikum, sedangkan adenoma hipofisis terletak di bawah chiasma optikum. Penatalaksanaan utama pada *craniopharyngioma* adalah radikal reseksi, namun angka kekambuhannya 15-38% sehingga perlu diberikan terapi ajuvan berupa *radiosurgery* atau radioterapi. Dosis yang diberikan pada kasus ini adalah 11.5 - 13 Gy terhadap komponen solid dan kistik. Kegagalan terapi dijumpai 7 – 13% yang ditandai progresivitas komponen solid dan kistik.^{5,16}

Chordoma merupakan tumor dengan pertumbuhan lambat, namun bersifat agresif lokal yang berasal dari sisa embrionik dari *notochord*. Sekitar 25% dari *chordoma* terletak pada daerah dasar tengkorak. Pengobatan utama dari *chordoma* dasar tengkorak reseksi radikal diikuti dengan radioterapi lokal. Radioterapi berperan penting dalam terapi *chordoma* karena dapat meningkatkan kontrol lokal dengan menghambat pertumbuhan tumor kembali. *Chordoma* tidak terlalu respons dengan radioterapi konvensional dan membutuhkan dosis yang tinggi di atas 70 Gy. Karena lokasinya berdekatan dengan struktur penting maka dibutuhkan radioterapi dengan tingkat presisi tinggi. Kano dan Hasegawa melaporkan *chordoma* yang diobati dengan *radiosurgery* dengan median dosis 14-15 Gy dan kontrol lokal 5 tahun adalah 66-72%.^{17,18}

KESIMPULAN

Radiosurgery merupakan salah satu pilihan terapi pada tumor dasar tengkorak yang lokasinya sulit dijangkau dan sisa tumor setelah direseksi, berukuran kecil. Prinsip *radiosurgery* adalah imobilisasi yang bersifat rigid, dosis radiasi yang tinggi, penentuan target radiasi dengan navigasi stereotaktik, dan verifikasi penyinaran dengan pencitraan modern. *Radiosurgery* telah terbukti mempunyai respons terapi yang sama baik dengan pembedahan mikro pada *vestibular schwannoma*. *Radiosurgery* juga menunjukkan respons terapi yang baik pada kasus adenoma hipofisis, meningioma, *craniopharyngioma*, dan *chordoma* di daerah sella dengan morbiditas yang minimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Castilla LR, Russin JJ, Spetzler RF. Surgical management of skull base tumors. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014; Article in Press.
2. Johnson J, Barani I. Radiotherapy for malignant tumors of the skull base. *Neurosurg Clin N Am* 2013; 24: 125-135.
3. Flickinger JC, Niranjan A. Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW (ed). *Principle and Practice of Radiation Oncology* 5th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2008; p. 378-388.
4. Slotman B. Delivery techniques. In: De Salles AAF. Editor. *Shaped beam radiosurgery: state of the art*. Heidelberg; 2011. p. 11-15.
5. Regis J, Leveque M, Castinelli F, Roche PH. Radiosurgery of benign intracranial tumors. In: Winn HR (ed) *Youmans neurological surgery*. 6th ed. Philadelphia: Saunders 2011: 2652-2664.
6. Verbakel WFAR, Lagerwaard FJ, Verduin AJE, Heukelom S, Slotman BJ et al. The accuracy of frameless stereotactic intracranial radiosurgery. *Radiother Oncol*. 2010; 97: 390-394.
7. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 291-298.
8. Milano MT, Usuki KY, Walter KA, Clark D, Schell MC. Stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy: Normal tissue dose constraints of the central nervous system. *Cancer Treat Rev* 2011; 37(7): 567-578.
9. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: Are more than 5Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88(2): 254-262.
10. Murphy ES, Suh JH. Radiotherapy for vestibular Schwannomas: A critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79: 985-997.
11. Karpinos M, The BS, Zeck O, Carpenter LS, Phan C et al. Treatment of acoustic neuroma: Stereotactic Radiosurgery vs. microsurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54: 1410-1421.
12. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Maitz A, Voynov G et al. Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60: 225-230.
13. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade I resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55: 1000-1005.
14. Pollock BE. Radiosurgery for pituitary adenoma. In: Szeifert GT, Kondziolka D, Levivier M, Lunsford LD (ed). *Radiosurgery and Pathological Fundamentals*. *Prog Neurol Surg*. Basel: Karger 2007; 20: 164-171.

15. Lien WW, Chen JC. Pituitary adenomas. In: De Salles AAF. Editor. Shaped beam radiosurgery: state of the art. Heidelberg; 2011. p. 113-126.
16. Niranjana A, Kano H, Manthieu D, Kondziolka D, Flickinger JC et al. Radiosurgery for Craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78: 64-71.
17. Kano H, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery of intracranial chordomas, chondrosarcomas and glomus tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2013; 24: 553-560.
18. Jahangiri A, Jian B, Miller L, El-Sayed IH, Aghi MK. Skull base chordomas: clinical features, prognostic factors and therapeutics. *Neurosurg Clin N Am.* 2013; 24: 79-88.