

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan kondisi patologis yang disebabkan oleh pertumbuhan tidak terkendali sel-sel yang mengalami transformasi dan evolusi melalui proses seleksi alam (Brown dkk., 2023). Penyakit ini menjadi salah satu penyebab utama angka kematian global dan beban kanker terus meningkat secara signifikan di seluruh dunia. Berdasarkan laporan Globocan tahun 2020, diperkirakan jumlah kasus kanker akan meningkat menjadi 28,4 juta kasus pada tahun 2040 dari 19,3 juta kasus pada tahun 2020 (Sung dkk., 2021). Kanker *Central Nervous System* (CNS) merupakan kelompok tumor yang berasal dari jaringan di dalam otak dan sumsum tulang belakang (Louis dkk., 2021). Kanker ini menempati peringkat ke-19 dalam hal jumlah kasus baru yang terjadi di seluruh dunia dan menyebabkan sekitar 248,500 kematian global (Ferlay dkk., 2024).

Dalam klasifikasi WHO tahun 2021, *pituitary adenoma* adalah salah satu jenis tumor CNS yang berasal dari kelenjar hipofisis. Meskipun termasuk kedalam tumor jinak, tetapi tumor ini dapat menyebabkan gangguan hormonal dan penekanan lokal pada otak (Louis dkk., 2021; Markou dkk., 2023; Moini dkk., 2020). Tumor ini dapat mengganggu produksi hormon oleh kelenjar hipofisis dan menyebabkan berbagai gejala berdasarkan hormon yang diproduksi (Ezzat dkk., 2004). *Pituitary adenoma* dapat bersifat fungsional, yang berarti mereka menghasilkan hormon, atau nonfungsional, yang tidak menghasilkan hormon (Ezzat dkk., 2004; Raeesa dkk., 2020). Berdasarkan data *Central Brain Tumor Registry* Amerika Serikat, *pituitary tumor* menempati urutan kedua terbanyak untuk kategori *nonmalignant* berdasarkan perilaku dan jenis histologi utama pada tahun 2013 hingga 2017 (Miller dkk., 2021). Prevalensi *pituitary adenoma* bervariasi di berbagai populasi, misalnya, sebuah studi yang dilakukan oleh Ezzat dkk., menemukan bahwa estimasi keseluruhan prevalensi *pituitary adenoma* adalah sebesar 16,7% (Ezzat dkk., 2004). Penelitian terbaru yang dilakukan oleh Daly dan Beckers menunjukkan bahwa insiden *pituitary adenoma* adalah 3,9

hingga 7,4 kasus per 100.000 dan prevalensinya adalah sekitar 1 per 1000 populasi umum (Daly & Beckers, 2020).

Pengobatan untuk *pituitary adenoma* melibatkan berbagai pendekatan terapi yang dapat dipertimbangkan. Salah satu pendekatan utama adalah reseksi pituitari melalui *Transsphenoidal Surgery* (TSS) atau *craniotomy*. Manajemen medis dengan penggunaan obat-obatan juga menjadi pilihan untuk mengurangi gejala dan ukuran tumor. Selain itu, radioterapi juga merupakan pilihan pengobatan yang penting, terutama bagi pasien yang tidak dapat menjalani operasi atau memiliki tumor yang refrakter terhadap terapi lain. Teknik radioterapi seperti *Stereotactic Radiosurgery* (SRS) dan *Fractionated Stereotactic Radiation Therapy* (FSRT) dapat digunakan untuk mengendalikan tumor dengan presisi tinggi. Terapi proton, juga menjadi pilihan alternatif yang efektif dengan mengurangi resiko efek samping jangka panjang pada jaringan sekitarnya (Graffeo dkk., 2022; Hayhurst dkk., 2020; Wattson dkk., 2014).

Penelitian mengenai perbandingan terapi proton dan terapi foton dalam konteks radioterapi telah dilakukan oleh Beni dkk pada tahun 2021. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi foton menyebarkan dosis radiasi ke organ di sekitarnya karena hamburan foton dan elektron sekunder. Sebaliknya, terapi proton cenderung memberikan dosis radiasi yang lebih terlokalisasi pada target tumor. Hal ini dapat mengurangi dosis pada *Organ at Risk* (OAR) dan dapat membantu mengurangi resiko efek samping dan komplikasi jangka panjang pada pasien yang menjalani radioterapi (Beni dkk., 2021). Studi lain oleh Jhaveri dkk juga menunjukkan bahwa terapi radiasi proton memiliki *survival rate* pasien yang lebih baik dibandingkan dengan terapi radiasi foton (Jhaveri dkk., 2018).

Beberapa studi yang mendukung penggunaan terapi proton untuk pengobatan tumor *pituitary adenoma*. Contohnya, penelitian Wattson dkk., pada tahun 2014 yang mengevaluasi hasil klinis dari 165 dari 189 pasien dengan *functional pituitary adenoma* yang menerima terapi proton. Hasilnya menunjukkan bahwa terapi proton efektif dalam mengendalikan tumor dan mencapai respons biokimia lengkap (Wattson dkk., 2014). Studi lain juga dilakukan oleh Kennedy dkk., di *University of Florida Proton Therapy Institute*

terhadap 17 pasien dengan *pituitary adenoma* juga menunjukkan bahwa terapi proton terbukti efektif dengan konformitas yang tinggi terhadap tumor. Mengingat pentingnya melindungi jaringan otak normal untuk mengurangi efek samping jangka panjang (Kennedy dkk., 2014).

Untuk meningkatkan efisiensi terapi proton, diperlukan peningkatan dalam evaluasi *Treatment Planning System* (TPS). TPS memiliki peran penting dalam merancang pengiriman dosis radiasi yang tepat ke tumor sambil meminimalkan dosis yang diterima oleh jaringan sehat di sekitarnya. TPS membantu menentukan volume target yang tepat, yaitu area di dalam tubuh tempat dosis radiasi harus diarahkan untuk mengobati tumor tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya (Nystrom dkk., 2020). Volume target tersebut terdiri dari tiga bagian, yaitu *Gross Tumor Volume* (GTV), *Clinical Target Volume* (CTV), dan *Planning Target Volume* (PTV). GTV merupakan volume tumor yang dapat terlihat secara langsung, CTV meliputi area sekitar GTV yang mungkin mengandung tumor mikroskopis, dan PTV merupakan area tambahan yang ditambahkan untuk mempertimbangkan faktor-faktor seperti pergerakan organ dan ketidakpastian posisi (Parker & Patrocinio, 2005).

Dalam terapi proton, nosel merupakan bagian penting dalam pengiriman terapi yang harus dikelola dengan efisien untuk memastikan pengiriman berkas yang tepat dan efektif kepada pasien. Nosel berfungsi sebagai komponen untuk proton dipancarkan ke pasien selama terapi. Nosel tersebut ditempatkan di dalam struktur gantri yang dapat berputar, sehingga memungkinkan proton untuk diarahkan ke pasien dengan memutar nosel di sekitar pasien (Spezialetti dkk., 2022). Penelitian yang dilakukan oleh Ryckman (2011) telah merancang sebuah nosel untuk terapi proton menggunakan MCNPX yang telah divalidasi. Nosel ini mencakup berbagai komponen seperti sistem penyebaran ganda, pelat dasar tengah, pre-kolimator, dan *aperture* akhir (Ryckman, 2011; Zheng dkk., 2007).

Tantangan dalam terapi proton, seperti biaya yang tinggi dan keterbatasan fasilitas penelitian, telah mendorong penguasaan metode *Monte Carlo* dalam penelitian dan pengembangan selanjutnya (Mohan & Grosshans, 2017). Metode *Monte Carlo* dalam perencanaan terapi proton telah terbukti memberikan

sejumlah keuntungan. Penelitian yang dilakukan oleh Huang dkk (2018) dan Yepes dkk (2018) menyoroti keunggulan metode *Monte Carlo* dalam menghasilkan perhitungan distribusi dosis radiasi yang lebih akurat yang diterima oleh pasien. Sehingga mendukung perencanaan terapi yang optimal dan aman (Huang dkk., 2018; Yepes dkk., 2018). *Particle and Heavy Ion Transport System* (PHITS) adalah salah satu program berbasis *Monte Carlo* yang dapat digunakan untuk mensimulasikan dosis proton yang diterima sel kanker dan organ di sekitar sel kanker (Santika dkk., 2023). Program ini dikembangkan oleh *Japan Atomic Energy Agency* (JAEA).

Penelitian-penelitian sebelumnya, seperti yang dilakukan oleh Mousavi dkk., (2019), Ryckman (2011) dan Hasemi dkk., (2020), telah memberikan pemahaman dalam bidang simulasi terapi proton untuk tumor CNS. Namun, kedua penelitian ini masih terbatas pada penggunaan model *phantom* yang sederhana dan belum secara spesifik membahas optimasi konfigurasi berkas untuk tumor *pituitary adenoma*. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan lebih lanjut mengeksplorasi efektivitas berbagai konfigurasi berkas proton yang optimal pada tumor *pituitary adenoma* dengan penggunaan model *phantom* yang lebih realistis (Hashemi dkk., 2020; Mousavi dkk., 2019; Ryckman, 2011).

Pada penelitian ini, dilakukan analisis terhadap dosis serap primer dan sekunder yang diterima oleh sel kanker dan jaringan sehat disekitarnya (*Organ at Risk*) selama terapi tumor *pituitary adenoma* pada menggunakan proton terapi, dengan menggunakan beberapa konfigurasi berkas yang berbeda. Tujuan analisis dosis ini adalah untuk memastikan bahwa sel kanker menerima dosis yang optimal dan untuk menghindari kerusakan jaringan sehat di sekitar kanker paska terapi proton, dengan menggunakan acuan standar dosis maksimum yang telah ditetapkan. Berdasarkan konsep *bragg peak*, hipotesis pada penelitian ini adalah bahwa distribusi dosis yang tinggi akan terjadi di sekitar titik saat proton melepaskan sebagian besar energinya dalam jaringan yaitu target. Model fantom yang digunakan dalam penelitian ini adalah model fantom tipe *mesh* pria dewasa dari publikasi ICRP 145, sementara model nosel didasarkan pada penelitian

sebelumnya yang telah dilakukan oleh Ryckman (2011). Perhitungan dosis dan simulasi proton terapi akan dilakukan menggunakan program PHITS versi 3.34.

1.2 Tujuan Penelitian

1. Menentukan distribusi dosis primer, dosis sekunder dan dosis total yang diterima PTV, CTV, dan GTV serta OAR (otak, lensa mata, kornea mata, *vitreous*, dan *cervical spine*) pada kasus tumor *pituitary adenoma*.
2. Menentukan pengaruh konfigurasi berkas yang digunakan (satu berkas *superior-inferior*, satu berkas *lateral* kanan, satu berkas *lateral* kiri, dua berkas *lateral*, dan tiga berkas kombinasi) tersadap dosis yang diterima.

1.3 Manfaat Penelitian

1. Pengembangan pengetahuan dalam pemanfaatan dan penggunaan teknologi proton terapi untuk mengobati kanker.
2. Dapat digunakan sebagai referensi dalam perencanaan pelaksanaan proton terapi, terutama untuk kasus *pituitary adenoma*.