

Perumusan Linear-Kuadratik dan Aplikasinya Pada Radioterapi

Hasto Arief N.^{a)} dan Rena Widita^{1,b)}

¹Laboratorium Biofisika,
Kelompok Keilmuan Fisika Nuklir dan Biofisika,
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Bandung,
Jl. Ganesha no. 10 Bandung, Indonesia, 40132

^{a)} hastoariefn@s.itb.ac.id (corresponding author)

^{b)} rena@fi.itb.ac.id

Abstrak

Sekarang ini seorang fisikawan kerap kali bekerja pada bidang kesehatan, terutama pada bidang radioterapi dan radiodiagnostik. Banyak hal yang perlu diperhatikan seorang fisikawan apabila bekerja pada bidang ini, salah satunya radiobiologi. Untuk dapat melakukan pengukuran terhadap radiobiologi, dibuat suatu perumusan yang disebut dengan linear-kuadratik. Linear-kuadratik berisi 2 buah kejadian dalam proses radiasi, yaitu proses kerusakan sel yang disebabkan oleh satu jalur radiasi dan kerusakan sel yang disebabkan oleh dua jalur radiasi. Dalam tulisan kali ini, akan dipaparkan berbagai macam aplikasi linear-kuadratik dalam bidang kesehatan terutama pada radioterapi. Beberapa aplikasi yang dapat dikembangkan dari linear-kuadratik adalah penentuan survival factor, BED (Biological Effectiveness Dose), dan penentuan jaringan lambat atau jaringan awal.

Kata-kata kunci: BED, linear-kuadratik, radiobiologi

PENDAHULUAN

Pengobatan kanker pada manusia dengan menggunakan radiasi pengion telah berkembang selama seabad belakangan ini. Pemberian dosis pada saat penyinaran dapat dilakukan dengan berbagai cara, salah satunya dengan fraksinasi. Apabila digunakan metode fraksinasi, dosis total yang akan diberikan kepada pasien akan dibagi dalam jumlah tertentu. Dosis yang sering digunakan pada pengobatan jenis ini berkisar antara 1.8-3 Gy tiap hari untuk 5 hari/minggu. Selain dosis yang diberikan diatas, terdapat fraksinasi lain, yaitu hiperfraksinasi dan hipofraksinasi. Hiperfraksinasi adalah fraksinasi dengan pemberian dosis kurang dari 1.8 Gy per fraksi, sebagai contoh pemberian dosis total sebesar 24 Gy pada 20 fraksinasi. Sedangkan hipofraksinasi adalah fraksinasi dengan pemberian dosis lebih dari 3 Gy per fraksi, contohnya adalah pemberian dosis total sebesar 20 Gy dengan 4 kali fraksinasi.^[4]

Salah satu hal yang penting untuk diperhatikan dalam pemberian pengobatan kanker dengan cara meradiasi dengan partikel pengion adalah aspek radiobiologi. Radiobiologi adalah suatu aspek dalam dunia klinis dan sains medik yang melibatkan studi pada tindakan dari radiasi pengion pada makhluk hidup. Efek biologis akibat dari radiasi muncul saat radiasi pengion berinteraksi dengan jaringan dan memberikan energi pada jaringan tersebut.

Saat suatu jaringan dikenai oleh berkas radiasi, jaringan tersebut akan terkena suatu kerusakan yang dapat diklasifikasikan menjadi 3, yaitu kerusakan letal, kerusakan subletal, dan kerusakan berpotensi letal. Saat kerusakan letal terjadi maka sel atau jaringan tidak dapat diperbaiki dan kemudian menimbulkan kematian sel. Saat sel dapat diperbaiki, kerusakan sel dibagi menjadi dua. Subletal adalah kerusakan yang mana apabila sel belum selesai diperbaiki tetapi ada suatu kerusakan subletal lagi yang mengenai sel tersebut,

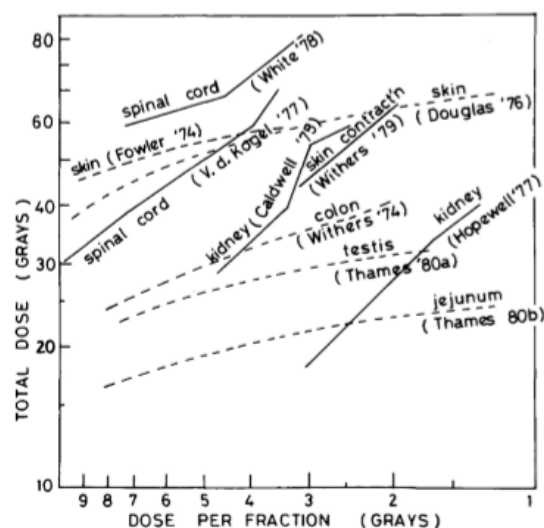
akan mengakibatkan kerusakan letal. Kerusakan berpotensi letal adalah sel yang telah rusak yang dapat menjadi letal apabila sel tidak diperbaiki saat beberapa waktu.^[2]

Pada awal 1980, faktor biologis yang berfokuskan pada waktu keseluruhan treatment dan keterlambatan proliferasi setelah penyinaran, dan efek dari dosis per fraksinasi mulai dipahami. Faktor-faktor ini memiliki efek yang berbeda pada rekasi-jaringan lambat dan awal, karena proliferasi sel pada jaringan lambat sangat pelan atau bahkan dapat diabaikan, tapi pada jaringan awal dan tumor (bergantung pada sel) akan berproliferasi cepat.^[1] Untuk mendapatkan hasil yang maksimal dalam perancangan jadwal radioterapi diperlukan suatu metode untuk mengukur efek biologis pada reaksi-jaringan lambat dan awal, salah satu metode yang dapat digunakan adalah linear-kuadrat. Maka pada penelitian kali ini akan dilakukan perumusan persamaan linear-kuadrat dan memperkenalkan penurunan-penurunan dalam linear-kuadrat sehingga akan didapatkan formulasi untuk memperkirakan kerusakan yang akan terjadi pada suatu kanker dalam *treatment* radioterapi.

PERUMUSAN LINEAR-KUADRATIK

Jaringan Lambat dan Awal

Reaksi lambat dapat didefinisikan sebagai suatu reaksi pada jaringan yang populasi selnya berproliferasi dengan sangat lambat sehingga kompartemen proliferasi tidak membentuk dirinya sendiri kembali untuk beberapa bulan, bahkan sampai setahun atau lebih. Ini terjadi karena sel tidak mati setelah penyinaran sampai sel-sel tersebut mencoba untuk membelah diri. Hanya setelah waktu tersebut proliferasi bertambah cepat pada jaringan yang diradiasi. Oleh karena itu, pada praktiknya apabila waktu keseluruhan dari radioterapi dilipatgandakan atau dikurangnya dengan tidak ada perubahan pada dosis total yang dibutuhkan, tetap tidak akan ada perubahan komplikasi pada jaringan lambat. Pada jaringan awal, dengan memperpanjang waktu penyinaran radioterapi akan mempengaruhi sifat biologis dari jaringan. Contohnya pada kulit dan *mucosa* yang memiliki waktu *turnover* normal 7-10 hari akan menjadi 1-2 hari saja di akhir dari minggu keenam pada saat terapi.



Gambar 1. Dosis total yang diberikan untuk mendapatkan efek biologis yang sama pada jadwal fraksinasi terhadap besarnya dosis per fraksi. Jaringan lambat (garis solid) akan membutuhkan perubahan yang cukup besar pada total dosis daripada jaringan awal (garis putus-putus) saat dosis per fraksi diubah.^[1]

Dr Withers adalah orang pertama yang menemukan perbedaan antara respon terhadap fraksinasi pada jaringan reaksi lambat dan jaringan awal. Beliau membuat plot antara total dosis isoelek terhadap dosis per fraksi, dan menunjukkan bahwa kurva pada jaringan reaksi lambat akan lebih cenderung curam daripada jaringan reaksi awal. Perlu diingat bahwa hal yang penting adalah besar dosis fraksi pada waktu tersebut bukan nomor fraksi pada waktu tersebut.

Efek Biologis

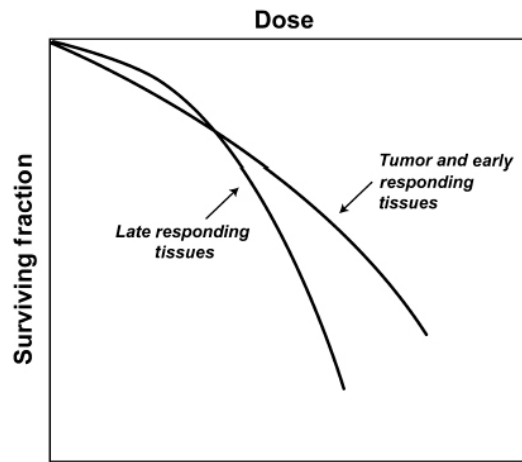
Menurut Chadwick dan Leenhouts (1973), kerusakan letal akibat radiasi pada sel mamalia yang akan menjadi *unrepaired* DNA dapat dihasilkan oleh satu *track* radiasi (setara dengan d) yang akan menyebabkan pemutusan rantai ganda (DSB, *Double Strand Breaks*) yang berakibat lethal dan dua *track* radiasi (setara dengan d^2) yang mana dua radiasi yang tak berhubungan dapat terjadi pada waktu yang berbeda pada saat penyinaran dengan asumsi bahwa pada jeda waktu antara radiasi pertama dan kedua tidak terjadi perbaikan, dapat dituliskan suatu efek radiasi lethal.

$$E = n(\alpha d + \beta d^2) \tag{1}$$

Dengan E adalah efek biologis, n adalah jumlah fraksinasi dan α dan β adalah suatu konstanta. α adalah suatu konstanta yang terjadi akibat dari kerusakan sel akibat dari satu kejadian ionisasi, sedangkan β adalah suatu konstanta yang muncul dari kerusakan sel akibat kejadian dua ionisasi saat tidak terjadi perbaikan pada kerusakan subletal selama penyinaran. Dengan *survival factor* dari sel didapatkan dari nilai eksponensial efek biologis. Dengan beberapa syarat; (1) memiliki tingkat kematian yang sama untuk tiap dosis per fraksinasi. (2) proliferasi dari sel yang masih bertahan hidup diabaikan. (3) efek biologis secara unik ditentukan oleh sisa sel yang hidup.

$$S = \exp[-(\alpha d + \beta d^2)] \tag{2}$$

Persamaan ini menjelaskan rasio antara kerusakan sel dengan sel yang masih bertahan yang terjadi dari 2 proses yang tidak saling berhubungan yang dihasilkan oleh mekanisme fisis dari *single-hit* dan *double-hit*.



Gambar 2. Efek dari jaringan lambat dan jaringan awal/tumor terhadap dosis.^[5]

Dengan menggunakan persamaan pada nomor 1,

$$\begin{aligned} E &= n_1(\alpha d_1 + \beta d_1^2) = n_2(\alpha d_2 + \beta d_2^2) \\ D_1 \left(\frac{\alpha}{\beta} + d_1 \right) &= D_2 \left(\frac{\alpha}{\beta} + d_2 \right) \\ \alpha / \beta &= (D_2 d_2 - D_1 d_1) / (D_1 - D_2) \end{aligned} \tag{3}$$

dapat dicari nilai α/β untuk kemudian dapat digunakan untuk mengetahui suatu jaringan merupakan reaksi lambat atau reaksi awal. Untuk jaringan reaksi lambat nilai α/β akan bernilai yaitu sekitar 2-3 Gy. Sedangkan untuk reaksi awal akan memiliki nilai α/β yang besar yaitu sekitar 10 Gy.

Tabel 1. Nilai dari α/β dari beberapa jaringan^[6]

Jaringan	End point	α/β (Gy)
Jaringan Reaksi Awal		
Skin	Erythema	8.8
	Desquamation	11.2
Jejunum	Clones	13
Jaringan Reaksi Lambat		
Spinal Cord	Paresis/myelopathy	<3
Lung	Pneumonitis	4.0
	Fibrosis	2.3

Bladder Cartilage	Contraction Organ function	3.5
----------------------	-------------------------------	-----

Barendsen (1982), mengemukakan apabila persamaan 1 dibagi dengan α akan menjadikannya sebagai suatu persamaan bernama BED (*biologically Effective Dose*) atau ETD (*Extrapolated Tolerance Dose*),

$$E / \alpha = nd(1 + d/(\alpha/\beta)) \tag{4}$$

Satuan dari persamaan diatas adalah grays, konsep yang sangat berguna karena dapat mengetahui hubungan dosis isoeфек dari tiap-tiap fraksinasi. Persamaan yang berada dalam tanda kurung pada persamaan 4, $(1+d/(\alpha/\beta))$ adalah persamaan yang juga sangat berguna, yang disebut dengan *relative effectiveness*. Persamaan tersebut memberikan suatu faktor yang dapat menentukan total dosis yang harus dikurangi jika dosis per fraksi ditambah.

Sebagai contoh apabila ingin mengubah metode radiasi konvensional pada kasus kanker nasofaring yakni 70 Gy dalam 7 minggu dengan dosis per fraksi 2 Gy yang diberikan 5 fraksi per minggu menjadi metode fraksi ganda yakni 2 fraksi per hari yang diberikan 5 kali per minggu. Dimisalkan rasio α/β untuk jaringan lambat adalah 3 Gy, sedangkan untuk jaringan awal dan tumor adalah 10 Gy. Dengan menggunakan formula BED di atas maka dapat diketahui isoeфек untuk jaringan lambat metode konvensional, $35 \times 2 (1 + 2/3)$ yang bernilai 117 Gy. Untuk memperoleh efek jaringan lambat yang sama dengan cara fraksi ganda, nilai 117 Gy dijadikan nilai BED, yang akan mendapat nilai dosis per fraksi sebesar 1,20 Gy. Lalu, akan dicari nilai untuk mendapatkan BED untuk jaringan awal dan tumor, dengan metode konvensional maupun dengan metode fraksi ganda. Dengan menggunakan metode konvensional akan mendapatkan nilai 84 Gy, sedangkan untuk metode fraksi ganda akan mendapatkan nilai 94,8 Gy. Maka, terlihat bahwa dengan menggunakan metode fraksi ganda tumor akan mendapatkan efektifitas yang lebih tinggi daripada dengan metode konvensional dalam membunuh tumor, tetapi perlu diingat bahwa efektifitas dosis juga lebih tinggi pada jaringan awal.

Apabila kita ingin menggunakan laju dosis rendah secara kontinu, kita dapat mengganti dosis per fraksi (d) pada *relative effectiveness* dengan dosis total dikali dengan g ($D \times g$). Dimana g adalah suatu konstanta yang bergantung dengan durasi dari penyinaran yang berhubungan dengan laju dari perbaikan kerusakan *sublethal*. Nilai dari g didapatkan dalam buku karangan Thames and Hendry (1987).

Perbaikan sel yang belum selesai antara fraksi satu dengan yang lainnya dapat dirumuskan dengan cara mengkali dosis per fraksi didalam *relative effectiveness* dengan faktor $(1 + h_m)$. Dimana h_m adalah fraksi dari jaringan yang tidak diperbaiki sebelumnya tapi sebenarnya dapat diperbaiki dari fraksi sebelumnya. Nilai dari h_m juga dapat didapatkan dari buku Thames dan Hendry (1987).

Tabel 2. Nilai dari log kematian dari sel dari berbagai macam jadwal treatment^[1]

Jadwal	Log ₁₀ kematian sel jika waktu doubling		
	> 30 hari	7 hari	3 hari
30F x 2 Gy = 60 Gy/39 hari	9.4	7.7 (18%)	5.5 (44%)
35F x 2 Gy = 70 Gy/46 hari	10.9	9.0 (17%)	6.3 (42%)
70F x 1.15 Gy = 80.5 Gy/46 hari	11.7	9.7 (17%)	7.1 (39%)
30F x 1.8 Gy + 12F x 1.5 Gy = 72 Gy/39 hari	11.0	9.3 (15%)	7.1 (35%)
42F x 1.6 Gy = 67.2 Gy/hari	9.7	8.1 (16%)	6.1 (37%)
16F x 3.375 = 54 Gy/21 hari	9.4	8.5 (10%)	7.3 (22%)
36F x 1.5 Gy = 54 Gy/12 hari	8.1	7.6 (6%)	6.9 (15%)

Faktor waktu dapat ditambahkan dengan cara mengkali survival factor dengan faktor eksponensial $e^{\gamma T}$ yang akan menjadikan persamaannya sebagai berikut

$$S = \exp[-n(\alpha d + \beta d^2) + \gamma T] \tag{5}$$

Maka didapatkan nilai efek total E,

$$E = n(\alpha d + \beta d^2) - \gamma T \tag{6}$$

Dan *biologically effective dose* dapat dicari dengan menggunakan

$$E/\alpha = nd(1 + 1/(\alpha/\beta)) - \gamma T/\alpha \tag{7}$$

Dengan $\gamma = \log_e 2/T_D$, dimana T_D adalah rata-rata dari *doubling time* dari sel tumorigenik (atau perbaikan sel). Sedangkan T adalah waktu keseluruhan dan dapat diganti dengan $(T - T_k)$ dimana T_k adalah waktu dimana proliferasi tepat terjadi setelah *treatment* dimulai. Maka akan didapatkan BED dalam bentuk seperti dibawah.

$$BED = E/\alpha = nd(1 + d/(\alpha/\beta)) - (\log_e 2(T - T_k))/(\alpha T_D) \tag{8}$$

Aplikasi dari penggunaan persamaan LQ dengan menggunakan faktor waktu adalah untuk menentukan proporsi dari kerusakan sel yang disebabkan oleh radioterapi yang berkurang jika sel berproliferasi pada suatu kelajuan yang sudah ditentukan pada saat treatment. Tabel 2 akan menjelaskan aplikasi dari persamaan LQ dengan menggunakan faktor waktu. Asumsikan pada kolom pertama (> 30 hari) tidak terjadi proliferasi dan kolom disebelahnya memberikan proliferasi, dengan asumsi nilai $\alpha = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta = 0.03 \text{ Gy}^{-2}$, dan proliferasi konstan.

Saat terjadi perubahan yang sederhana pada dosis per fraksi dari jadwal ($n_1 \times d_1$) menjadi jadwal yang baru ($n_2 \times d_2$) estimasi dari total dosis yang baru dapat diperoleh dengan cukup mudah. Untuk efek yang sama dari dua nilai E atau E/α , didapatkan.

$$n_1 d_1 \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) + n_2 d_2 \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right)$$

$$\frac{RE_1}{RE_2} = \frac{n_2 d_2}{n_1 d_1} = \frac{(1 + d_1/(\alpha/\beta))}{(1 + d_2/(\alpha/\beta))} \tag{9}$$

Jika jumlah dari fraksi yang diganti, persamaan yang sama dapat digunakan tapi solusi kuadratik harus diselesaikan terlebih dahulu

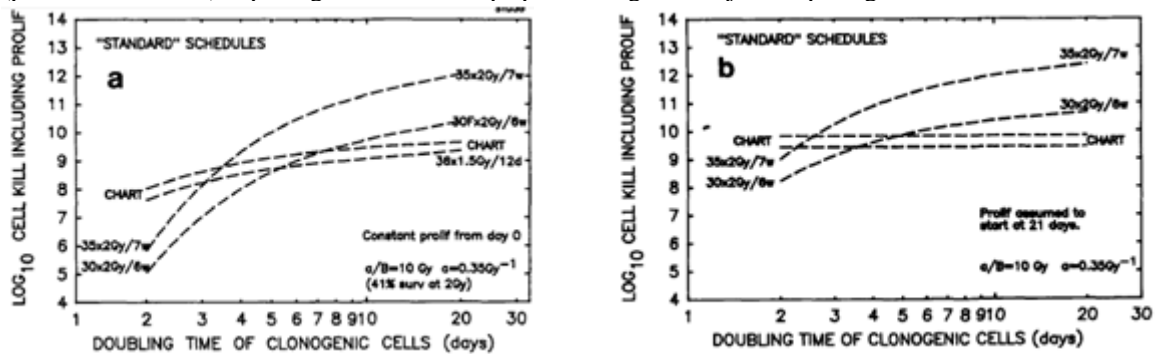
$$n_2 d_2 + \frac{n_2 d_2^2}{(\alpha/\beta)} = BED$$

$$d_2^2 + d_2(\alpha/\beta) - BED(\alpha/\beta)/n_2 = 0$$

$$d_2 = -\frac{(\alpha/\beta)}{2} \pm \sqrt{\frac{(\alpha/\beta)^2}{4} + \frac{(\alpha/\beta)BED}{n_2}} \tag{10}$$

Jadwal radioterapi	Efek reaksi lambat (dibandingkan dengan 30F x 2 Gy)		
	$\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$	$\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$	$\alpha/\beta = 4 \text{ Gy}$
Strong Standard 35F x 2 Gy	116.7	116.7	116.7
Standard 30F x 2 Gy	100	100	100
CHART 36F x 1.56	85.0	83.0	86.4
CHART 36F x 1.5	81.0	78.8	82.5

Untuk membandingkan efek pada tumor pada beberapa jadwal, perumusan LQ dengan faktor waktu (persamaan 7 dan 8) dapat digunakan. Beberapa perbandingan ditunjukkan pada gambar 3-4.



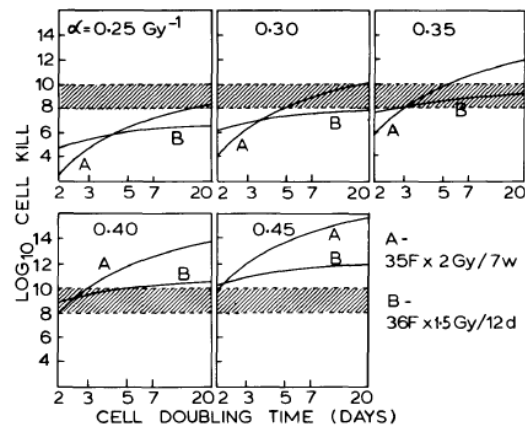
Gambar 3. Efek dari log kerusakan sel dengan faktor waktu pada berbagai macam jadwal^[1]

Gambar 3 menunjukkan hasil perhitungan dari log pembunuhan sel, termasuk proliferasi pada tumor, untuk jadwal yang standar ($30F \times 2Gy = 60 \text{ Gy}$ dalam 6 minggu dan $35F \times 2 \text{ Gy} = 70 \text{ Gy}$ dalam 7 minggu) dan dua tingkat dosis untuk *highly accelerated continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy* (CHART) jadwal terdiri dari $36F \times 1.5 \text{ Gy} = 54 \text{ Gy}$ dalam 12 hari dan $36F \times 1.56 \text{ Gy} = 56 \text{ Gy}$ dalam 12 hari, diberikan 3 kali selama sehari dengan interval 6 jam, termasuk sabtu dan minggu. Kurva tertinggi pada diagram menunjukkan kontrol tumor yang terbaik.

Dapat dilihat pada gambar 3a, bahwa proliferasi menyebabkan meningkatnya pembunuhan sel dengan cepat jika *doubling times* lebih pendek dari 3 atau 4 hari. Gambar 3a menunjukkan bahwa jadwal 7 minggu meningkat sebanyak 6 logs dari pembunuhan sel, atau setara dengan setengah dari efek totalnya (*doubling time* 2 hari). CHART memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan dengan $30F \times 2 \text{ Gy}$ dalam 6 minggu (pada perhitungan ini) untuk *doubling times* lebih pendek dari 6 atau 7 hari untuk proliferasi yang dimulai dari

awal, dan pada proliferasi terjadi pada hari ke 21 dan *doubling time* lebih pendek dari 4 atau 5 hari. Untuk jadwal standar yang lebih kuat (35F x 2 Gy), perpotongan *doubling time* ada pada 3-4 hari (untuk proliferasi dari awal) dan 2-3 hari (untuk proliferasi dimulai pada hari ke 21). Perlu diperhatikan juga, reaksi lambat yang terjadi pada keempat jadwal tersebut, yang dapat dilihat pada tabel 3.

J. F. Fowler



Gambar 4. Efek dari dua jadwal yang berbeda dengan asumsi nilai α . Dengan radiosensitivitas meningkat akan menyebabkan peningkatan dari α .^[1]

Gambar 4 menunjukkan efek intrinsik dari radiosensitivitas dan proliferasi, dengan cara memvariasikan nilai dari α (dan β , asumsi $\alpha/\beta = 10$ Gy). Log dari profile pembunuhan sel untuk 2 jadwal yang berbeda, dengan kenaikan dari range α dari 0.25 sampai 0.45 per Gy. Titik perpotongan dari *doubling time* berubah dari 4.2 ke 2.2 hari yaitu saat sel tumor menjadi lebih radiosensitif. Ini berarti fraksinasi *accelerated* lebih baik digunakan untuk tumor yang radioresistan daripada yang radiosensitif jika proliferasi diasumsikan sama.

KESIMPULAN

Linear-kuadratik adalah suatu perumusan yang sangat berguna dalam menentukan suatu efek biologis yang terjadi akibat dari radiasi yang diberikan ke jaringan (pasien). Terdapat banyak kegunaan yang dapat dilakukan oleh linear-kuadratik. Seperti penentuan jaringan lambat dan jaringan awal yang akan berguna untuk dokter menentukan dosis yang diberikan di sekitar OAR (*organ at risk*). Dapat juga dicari nilai *survival factor* dari suatu jaringan apabila diganti besar dosis ataupun jaringannya. BED (*Biological Effectiveness Dose*) dapat menjelaskan nilai isoeфек dari suatu jaringan apabila kita ingin mengganti nilai fraksinasi ataupun jenis fraksinasinya, sehingga didapat nilai dosis optimal yang akan digunakan pada saat terapi. Dapat juga dicari nilai dari estimasi total dosis yang diberikan apabila kita ingin mendapatkan efek yang sama dari suatu terapi dengan nilai fraksinasi atau dosis yang diganti. Suatu rencana radioterapi memerlukan perencanaan yang matang, linear-kuadratik adalah salah satu metode untuk perencanaan radioterapi dengan memperhatikan efek biologis

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam penulisan makalah ini. Dr. Rena Widita, atas bimbingan dalam menyusun laporan ini. Sahabat penulis yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang telah membantu dan memberi semangat kepada penulis.

REFERENSI

1. Fowler John F. 1989. "The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy". USA: Departments of Human Oncology and Medical Physics, University of Wisconsin Clinical Cancer Center.

2. Dale R. G. 1984. "The application of the linear quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy". London: Department of Medical Physics, Charing Cross Hospital.
3. Chapman J. Donald, Nahum Alan E. 2015. "Radiotherapy Treatment Planning, Linear-Quadratic Radiobiology". Boca Raton, London: Taylor & Francis Group
4. Susworo, R. "RADIOTERAPI. Dasardasar Radioterapi, Tata laksana Radioterapi Penyakit Kanker". 2007. Jakarta : UI-Press
5. Lo Simon S, Chang Eric Lin. "Clinical Spinal Cord Tolerane to Radiosurgery". <http://radiologykey.com/clinical-spinal-cord-tolerance-to-radiosurgery/>
6. Emami Bahman, dkk. "Beyond the linear quadratic model: introperative radiotherapy and normal tissue tolerance". 2015. USA: Department of Radiation Oncology, Loyola University Medical Center
7. Podgorsak, E.B. "Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students". 2005. Austria: International Atomic Energy Agency.