

Penentuan *Tumor Control Probability* (TCP) dengan Memperhitungkan Efek *Repair* Menggunakan Model *Equivalent Uniform Dose* (EUD)

Nurul Fatimah^{1,a)}, Rena Widita^{2,b)}

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

²Laboratorium Biofisika,
Kelompok Keilmuan Fisika Nuklir dan Biofisika,
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Bandung,
Jl. Ganesha no. 10 Bandung, Indonesia, 40132

^{a)} nrlfatimah@gmail.com (*corresponding author*)

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

Abstrak

Tumor control probability (TCP) merupakan salah satu alat evaluasi hasil perencanaan penyinaran radioterapi yang merepresentasikan probabilitas tumor yang mati akibat penyinaran radioterapi. Pada penelitian terdahulu, diketahui bahwa faktor biologis sel yang paling dominan mempengaruhi nilai TCP adalah efek repair, yaitu kemampuan sel untuk memperbaiki diri setelah mengalami kerusakan akibat radiasi. Terdapat berbagai model yang dapat digunakan dalam perhitungan TCP, salah satunya adalah model equivalent uniform dose (EUD) yang dibuat berdasarkan surviving fraction pada distribusi dosis non-uniform. Hingga saat ini, belum ada TCP model EUD yang memperhitungkan efek repair. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan memodifikasi TCP model EUD sehingga dapat memperhitungkan efek repair, serta menentukan pengaruh efek repair terhadap perhitungan TCP model EUD. Modifikasi pada model EUD dilakukan dengan substitusi parameter Lea-Catcheside $G(\tau_R)$ pada persamaan EUD berdasarkan asumsi bahwa surviving fraction sel klonogen pada tumor mengikuti model linear-kuadrat. Hasil modifikasi model ini disebut dengan model rEUD. Perhitungan TCP menggunakan model rEUD dan beberapa model EUD lain (cEUD dan cEUD-LQ) telah dilakukan pada 7 pasien kanker otak jenis glioblastoma. Jika efek repair disertakan dalam perhitungan TCP menggunakan model rEUD hasil modifikasi, maka rata-rata nilai TCP menjadi lebih rendah dibandingkan model cEUD dan cEUD-LQ, masing-masing sebesar 0.0107% dan 13.9923%. Hal ini dapat menyebabkan kesalahan interpretasi pada tahap evaluasi hasil treatment planning, sehingga efek repair perlu diperhitungkan dalam penentuan TCP model EUD.

Kata-kata kunci: Efek repair, equivalent uniform dose, surviving fraction, tumor control probability

PENDAHULUAN

Radioterapi merupakan salah satu modalitas klinis yang memanfaatkan radiasi pengion dalam pengobatan kanker. Radiasi pengion digunakan dalam radioterapi karena memiliki kemampuan untuk mengionisasi materi yang dilaluinya, sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel. Kerusakan ini dapat bersifat *lethal* (tidak dapat diperbaiki dan berujung pada kematian sel) maupun *sublethal* (dapat diperbaiki dalam kondisi tertentu). *Repair* adalah kemampuan yang dimiliki oleh sel, baik itu sel klonogen pada tumor maupun sel pada jaringan normal, untuk memperbaiki diri setelah mengalami kerusakan *sublethal* akibat penyinaran radioterapi.

Radioterapi bertujuan membunuh sel klonogen pada tumor tanpa menimbulkan komplikasi pada jaringan normal di sekitarnya. Sebelum penyinaran radioterapi diberikan pada pasien, fisikawan medis berperan dalam

pembuatan perencanaan penyinaran radioterapi (*treatment planning*) menggunakan perangkat lunak *Treatment Planning System* (TPS) tertentu. *Tumor control probability* (TCP) merupakan salah satu alat evaluasi hasil *treatment planning* yang merepresentasikan probabilitas tumor yang mati akibat penyinaran radioterapi. TCP dipengaruhi oleh faktor-faktor biologis sel yang disebut dengan 5R radiobiologi, yaitu *repair*, repopulasi, reoksigenasi, redistribusi, dan radiosensitivitas. Pada penelitian terdahulu, diketahui bahwa efek *repair* merupakan faktor biologis sel yang paling dominan mempengaruhi TCP [1].

Terdapat berbagai model yang dapat digunakan dalam perhitungan TCP, salah satunya adalah model *equivalent uniform dose* (EUD) yang dibuat berdasarkan *surviving fraction* pada distribusi dosis non-uniform. Dalam perkembangannya, dikenal EUD model *cell killing-based equivalent uniform dose* (cEUD) dan *linear-quadratic cell killing-based equivalent uniform dose* (cEUD-LQ) [2]. Sayangnya, hingga saat ini belum ada perhitungan TCP model EUD yang menyertakan faktor biologis sel, terutama efek *repair* yang dianggap paling dominan mempengaruhi TCP. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan memodifikasi TCP model EUD sehingga dapat memperhitungkan efek *repair*, serta menentukan pengaruh efek *repair* terhadap perhitungan TCP model EUD.

Equivalent Uniform Dose (EUD)

Niemierko (1997) memperkenalkan konsep *equivalent uniform dose* (EUD) sebagai salah satu alat evaluasi hasil *treatment planning* dengan asumsi bahwa dua distribusi dosis yang berbeda pada suatu volume target dapat dikatakan ekuivalen jika menghasilkan efek radiobiologi yang sama. Efek radiobiologi yang dimaksud adalah fraksi hidup sel yang bertahan setelah diradiasi (*surviving fraction*). Sehingga EUD dapat didefinisikan sebagai dosis yang jika didistribusikan secara *uniform* pada suatu volume target akan menghasilkan *surviving fraction* yang sama dengan distribusi dosis non-*uniform* yang sebenarnya diterima volume target. Secara matematis, definisi EUD dapat dinyatakan dalam persamaan (1) berikut.

$$SF(EUD) = SF(D_i) \tag{1}$$

Berdasarkan perbedaan asumsi perhitungan *surviving fraction*, dalam perkembangannya, dikenal model *cell killing-based equivalent uniform dose* (cEUD) dan *linear-quadratic cell killing-based equivalent uniform dose* (cEUD-LQ). *Cell killing-based equivalent uniform dose* (cEUD) merupakan model EUD yang dibuat berdasarkan asumsi bahwa kematian sel klonogen pada tumor hanya disebabkan oleh kerusakan *lethal* akibat penyinaran radioterapi. Pada distribusi dosis non-*uniform*, *surviving fraction* pada model cEUD mengikuti persamaan (2) berikut,

$$SF(D_i) = \sum_i v_i e^{-\alpha D_i} \tag{2}$$

Dimana (D_i, v_i) diperoleh dari data *Dose-Volume Histogram* (DVH) diferensial untuk distribusi dosis non-*uniform* pada volume target yang menjadi perhatian, menyatakan besaran dosis D_i yang diterima oleh subvolume v_i . Parameter α pada komponen linear merepresentasikan kerusakan *lethal* yang nilainya spesifik untuk setiap jaringan. Perhitungan EUD dengan model cEUD pun dapat dilakukan menggunakan persamaan (3) berikut.

$$cEUD = -\frac{\ln SF(D_i)}{\alpha} \tag{3}$$

Linear-quadratic cell killing-based equivalent uniform dose (cEUD-LQ) merupakan model EUD yang dibuat berdasarkan asumsi bahwa kematian sel klonogen pada tumor disebabkan oleh kerusakan *lethal* dan kerusakan *sublethal* akibat penyinaran radioterapi. Pada distribusi dosis non-*uniform*, *surviving fraction* model ini dinyatakan dalam bentuk linear-kuadratik seperti pada persamaan (4) berikut.

$$SF(D_i) = \sum_i v_i e^{-\alpha D_i - \beta D_i^2} \tag{4}$$

Parameter β pada komponen kuadratik merepresentasikan kerusakan *sublethal* yang dapat diperbaiki melalui proses *repair*. Perhitungan EUD dengan model cEUD-LQ dapat dilakukan menggunakan persamaan (5) berikut.

$$cEUD_{LQ} = \left| \frac{-\alpha - \sqrt{\alpha^2 - 4\beta \ln SF(D_i)}}{2\beta} \right| \tag{5}$$

Pada penyinaran radioterapi yang diberikan dalam n buah fraksi dosis, distribusi dosis D_i dapat dinyatakan sebagai dosis ekuivalen yang diberikan dalam 2 Gy per fraksi (d_i) melalui persamaan (6) berikut [3],

$$d_i = D_i \frac{\frac{\alpha}{\beta} + \frac{D_i}{n}}{\frac{\alpha}{\beta} + 2} \tag{6}$$

dimana parameter α/β merupakan parameter radiosensitivitas yang bernilai spesifik untuk jaringan tertentu dengan satuan Gy^{-1} .

Kedua model tersebut dapat digunakan dalam perhitungan TCP model EUD yang umumnya digunakan pada TPS mengikuti persamaan (7) berikut,

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{EUD} \right)^{4\gamma_{50}}} \tag{7}$$

Dengan TCD_{50} menyatakan dosis yang memberikan probabilitas terkontrolnya tumor sebesar 50% dan γ_{50} merupakan kemiringan respon kurva pada 50% TCP [4].

METODE PENELITIAN

Pada penelitian ini, dilakukan modifikasi perhitungan TCP model EUD sehingga dapat memperhitungkan efek *repair*. Modifikasi dilakukan dengan melakukan substitusi parameter Lea-Catcheside yang terdapat pada persamaan (8) berikut [5]. Parameter Lea-Catcheside ($G(\tau_R)$) bergantung pada waktu *repair* sel (τ_R) dan total waktu penyinaran radioterapi atau *overall treatment time* (T) yang nilainya berbeda untuk kasus kanker yang berbeda.

$$G(\tau_R) = 2 \left(\frac{\tau_R}{T} \right)^2 \left(e^{-T/\tau_R} - 1 + \frac{T}{\tau_R} \right) \tag{8}$$

Substitusi $G(\tau_R)$ dilakukan pada komponen kuadrat dari *surviving fraction* pada persamaan (4) yang merepresentasikan kerusakan *sublethal*, sehingga diperoleh persamaan (9) berikut.

$$SF(D_i) = \sum_i v_i e^{-\alpha D_i - \beta G(\tau_R) D_i^2} \tag{9}$$

Berdasarkan definisi EUD pada persamaan (1) dengan *surviving fraction* seperti pada persamaan (9) di atas, diperoleh persamaan EUD yang dapat memperhitungkan efek *repair* seperti pada persamaan (10) berikut. Model EUD yang dapat memperhitungkan efek *repair* ini kemudian disebut sebagai model rEUD.

$$rEUD = \frac{-\alpha + \sqrt{\alpha^2 - 4\beta G(\tau_R) \ln[SF(D_i)]}}{2\beta G(\tau_R)} \tag{10}$$

Perhitungan TCP dengan memperhitungkan efek *repair* pun dapat dilakukan menggunakan model rEUD menggunakan persamaan (7).

Pada penelitian ini, dilakukan perhitungan TCP menggunakan 3 model EUD yang berbeda, yaitu model cEUD (persamaan (3)), cEUD-LQ (persamaan (5)), dan rEUD (persamaan (10)). Penelitian dilakukan pada 7 pasien kanker otak jenis glioblastoma di Cancer Centre, Santosa Hospital Bandung Kopo. Data DVH diferensial yang digunakan merupakan hasil *treatment planning* yang dilakukan dengan teknik *intensity modulated radiation therapy* (IMRT) pada TPS Eclipse V13.0 (Varian Medical Systems). Data total waktu penyinaran radioterapi (*overall treatment time*) juga diperoleh dari TPS berdasarkan data klinis untuk setiap pasien, seperti pada tabel 1 berikut.

Tabel 1. Data lama waktu penyinaran total (*overall treatment time*) setiap pasien

Pasien	T (hari)
1	38
2	33
3	37
4	39
5	40
6	31
7	35

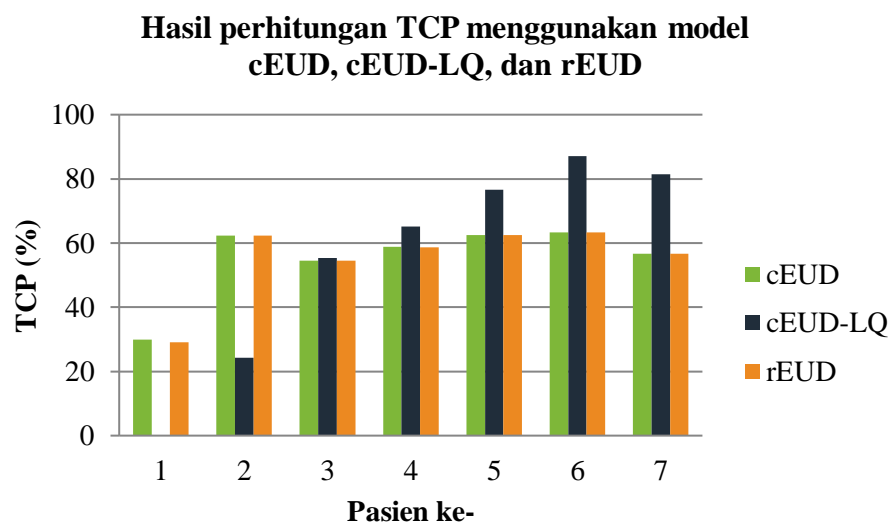
Perhitungan TCP menggunakan 3 model EUD yang berbeda dilakukan menggunakan perangkat lunak MATLAB R2013A dengan parameter yang digunakan tercantum pada tabel 2. Selanjutnya, analisis dilakukan pada hasil perhitungan TCP dengan 3 model EUD tersebut untuk mengetahui pengaruh efek *repair* terhadap TCP dalam penyinaran radioterapi, khususnya pada kasus kanker otak jenis glioblastoma.

Tabel 2. Parameter yang digunakan dalam perhitungan TCP model EUD

Parameter	Nilai	Referensi
TCD_{50}	60 Gy	[4]
γ_{50}	3.2	[6]
α/β	8	
α	0.12 Gy^{-1}	
β	0.015 Gy^{-2}	
$G(\tau_R)$	0.5 jam	[7]

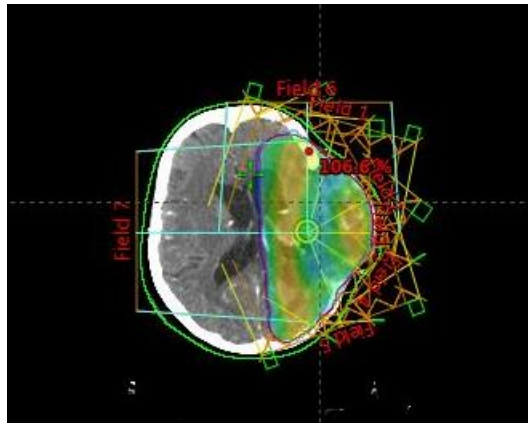
DATA DAN ANALISIS

Perhitungan nilai TCP untuk setiap pasien telah dilakukan menggunakan persamaan (7) menggunakan model cEUD, cEUD-LQ, dan rEUD. Perbandingan hasil perhitungan TCP tiap pasien menggunakan ketiga model tersebut diilustrasikan oleh gambar 1. Nilai TCP yang dihitung menggunakan model cEUD berkisar antara 29.8504-63.2884% dengan rata-rata sebesar 55.4066%. Tidak jauh berbeda dengan hasil perhitungan model rEUD yang berkisar antara 29.1230-63.2836% dengan rata-rata sebesar 55.2937%. Sementara perhitungan TCP menggunakan model cEUD-LQ berkisar antara 0.0043-87.0811% dengan rata-rata sebesar 55.6988%.



Gambar 1. Hasil perhitungan TCP menggunakan model cEUD, cEUD-LQ, dan rEUD

Pada gambar 1, terlihat bahwa nilai TCP model cEUD dan rEUD tidak jauh berbeda dan cenderung lebih rendah daripada TCP model cEUD-LQ. Perbedaan nilai TCP yang signifikan terdapat pada pasien 1 dan 2, dimana nilai cEUD-LQ lebih rendah daripada cEUD dan rEUD. Perbedaan nilai EUD yang signifikan pada pasien 1 terjadi karena adanya *cold spot* dalam distribusi dosis yang dihasilkan saat tahap *treatment planning*. Pasien 1 memiliki volume tumor yang relatif besar (841.2 cm³) sehingga membentuk benjolan di kepala seperti terlihat pada gambar 2. Akibatnya, terdapat bagian dari tumor tersebut yang menerima 0 Gy dosis, sehingga menghasilkan *cold spot*. Sementara pada pasien 2, perbedaan nilai cEUD-LQ yang cukup signifikan terjadi karena volume tumor yang mengalami *cold spot* cukup luas sehingga diperoleh nilai cEUD-LQ yang relatif lebih rendah.



Gambar 2. Hasil pencitraan pasien 1 yang diperoleh dari *Treatment Planning System* (TPS)

Jika pasien dengan *cold spot* diabaikan, urutan TCP dari nilai rata-rata terendah hingga tertinggi adalah rEUD < cEUD < cEUD-LQ, dengan selisih perhitungan nilai TCP menggunakan model rEUD dibandingkan dua model lainnya (cEUD dan cEUD-LQ) terdapat pada tabel 3 berikut.

Tabel 3. Selisih hasil perhitungan TCP menggunakan model rEUD dengan model lain (cEUD, cEUD-LQ, dan gEUD)

Pasien ke-	Selisih TCP rEUD dengan model lain (%)	
	cEUD	cEUD-LQ
1	-0.7274	29.1187
2	-0.0092	38.0071
3	-0.0169	-0.7699
4	-0.0090	-6.3618
5	-0.0118	-14.1989
6	-0.0048	-23.7975
7	-0.0107	-24.8334

Jika efek *repair* disertakan dalam perhitungan TCP model EUD, maka probabilitas jumlah tumor yang mati setelah penyinaran radioterapi menjadi lebih sedikit daripada yang diperkirakan. Hal ini ditunjukkan oleh selisih hasil perhitungan TCP model rEUD dengan model lain yang tidak memperhitungkan efek *repair*, seperti pada tabel 3. Rata-rata nilai TCP model rEUD lebih rendah dibandingkan model cEUD dan cEUD-LQ, masing-masing sebesar 0.0107% dan 13.9923%. Hal ini dapat menyebabkan kesalahan interpretasi pada tahap evaluasi hasil *treatment planning*.

Efek *repair* secara kuantitatif mempengaruhi jumlah sel yang bertahan hidup setelah diradiasi (*surviving fraction*). Pada tumor, nilai *surviving fraction* idealnya menuju nol setelah seluruh tahap penyinaran radioterapi selesai. Hal ini dapat tercapai pada kondisi dimana tumor tidak berhasil melakukan *repair* sehingga kerusakan *sublethal* akibat radiasi berujung pada kematian sel. Pada kondisi tersebut, efek *repair* dapat diabaikan. Sementara jika *repair* berhasil, maka sel klonogen pada tumor yang bertahan hidup setelah diradiasi menjadi lebih banyak dari yang diperkirakan. Jika perhitungan TCP tidak memperhitungkan efek *repair*, maka tambahan sel yang berhasil melakukan *repair* tidak menjadi perhatian, sehingga TCP yang dihasilkan menjadi kurang merepresentasikan kondisi yang sebenarnya. Oleh karena itu, efek *repair* perlu diperhitungkan dalam penentuan TCP model EUD.

KESIMPULAN

Tumor control probability (TCP) adalah salah satu alat evaluasi hasil *treatment planning* yang menyatakan probabilitas banyaknya tumor yang mati setelah pasien menerima keseluruhan rangkaian penyinaran radioterapi. Dari satu hasil *treatment planning* yang sama, dapat diperoleh nilai TCP yang berbeda, bergantung pada model dan asumsi yang digunakan dalam perhitungan TCP tersebut. TCP model EUD dapat memperhitungkan efek *repair* dengan asumsi bahwa *surviving fraction* sel klonogen pada tumor mengikuti model linear-kuadratik. Hasil modifikasi TCP model EUD yang dapat memperhitungkan efek *repair* kemudian disebut sebagai model rEUD.

Pada penelitian ini, perhitungan TCP dilakukan menggunakan tiga model EUD yang berbeda, yaitu model cEUD, cEUD-LQ, dan rEUD. Perhitungan TCP model cEUD-LQ relatif sensitif terhadap *cold spot*, sehingga kurang sesuai jika digunakan pada pasien kanker otak dengan volume tumor yang relatif besar (hingga membentuk benjolan di kepala). Jika efek *repair* disertakan dalam perhitungan TCP menggunakan model rEUD hasil modifikasi, maka rata-rata nilai TCP menjadi lebih rendah dibandingkan model cEUD dan cEUD-LQ, masing-masing sebesar 0.0107% dan 13.9923%. Hal ini dapat menyebabkan kesalahan interpretasi pada tahap evaluasi hasil *treatment planning*, sehingga efek *repair* perlu diperhitungkan dalam penentuan TCP model EUD.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam penulisan makalah ini.

REFERENSI

1. R. Nuraini, *Penentuan Tumor Control Probability (TCP) dan Normal Tissue Complication Probability (NTCP) dengan Memperhitungkan Efek Biologis Sel*. Thesis Program Master, Institut Teknologi Bandung (2018)
2. A. Niemierko, *Reporting and Analyzing Dose Distributions: A Concept of Equivalent Uniform Dose*. Medical Physics, Vol. 24, No. 1, pp. 103-110 (1997)
3. X. A. Li, et al., *The Use and QA of Biologically Related Models for Treatment Planning: Report of AAPM Task Group 166*. Medical Physics, Vol. 39, No. 3 (2012)
4. H. A. Gay dan A. Niemierko, *A Free Program for Calculating EUD-Based NTCP and TCP in External Beam Radiotherapy*. Physica Medica Vol. 23, pp. 115-125 (2007)
5. D. J. Brenner, et al., *A Convenient Extension of The Linear-Quadratic Model to Include Redistribution and Reoxygenation*. International Journal Radiation Oncology, Biology Physics, Vol. 32, No. 2, pp. 379-390 (1995)
6. P. Pedicini, et al., *Clinical Radiobiology of Glioblastoma Multiforme: Estimation of Tumor Control Probability from Various Radiotherapy Fractionation Scheme*. Strahlentherapie und Onkologie 10, pp. 925-932 (2014)
7. S. X. Qi, et al., *Ranking Complex IMRT Plans Using an EUD-Based Figure-of-Merit Index*. Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys., Vol. 66, No. 3 (2006)