

PRESERVASI FUNGSI NEUROKOGNITIF PADA PASIEN METASTASIS OTAK YANG MENJALANI RADIOTERAPI

NEUROCOGNITIVE FUNCTION PRESERVATION IN BRAIN METASTASES PATIENT UNDERGO RADIOTHERAPY

Ayu Santika Santaningrum, * Henry Kodrat*

ABSTRACT

Brain metastasis is a significant factor of mortality and morbidity in cancer patients, leading to poor prognosis in patient survival. Whole-brain radiotherapy (WBRT) has remained the preferred therapy to prolong survival in patients with brain metastases. Neurocognitive decline due to WBRT affects patients' quality of life, thus encouraging the development of techniques and strategies in radiation therapy for metastatic brain patients. Stereotactic radiosurgery (SRS) shows its ability to preserve cognitive function and improve quality of life in patients with a limited number of intracranial metastatic lesions, with better survival at age ≤ 50 years. For patients who undergo WBRT, hippocampal avoidance (HA)-WBRT technique, the addition of memantine, or combination of both showed significantly better neurocognitive preservation, without affecting toxicity and survival in patients with brain metastases.

Keywords: brain metastases, hippocampal avoidance, memantine, stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy

ABSTRAK

Metastasis otak merupakan faktor mortalitas dan morbiditas utama pada pasien kanker, menunjukkan prognosis yang buruk terhadap kesintasan pasien. *Whole-brain radiotherapy* (WBRT) masih menjadi pilihan modalitas terapi yang banyak dilakukan untuk memperpanjang kesintasan pada pasien dengan metastasis otak. Penurunan fungsi neurokognitif pasca WBRT mempengaruhi kualitas hidup pasien, sehingga mendorong perkembangan teknik dan strategi dalam terapi radiasi pasien metastasis otak. *Stereotactic radiosurgery* (SRS) menunjukkan preservasi fungsi kognitif dan peningkatan kualitas hidup pada pasien dengan jumlah lesi metastasis terbatas, dengan gambaran kesintasan yang lebih baik pada usia ≤ 50 tahun. Pada pasien yang mendapatkan WBRT, teknik *hippocampal avoidance* (HA)-WBRT, penambahan memantine, ataupun kombinasi keduanya menunjukkan preservasi neurokognitif yang secara bermakna lebih baik, tanpa mempengaruhi toksisitas maupun kesintasan pasien metastasis otak.

Kata kunci: *hippocampal avoidance*, memantine, metastasis otak, *stereotactic radiosurgery*, *whole-brain radiotherapy*

*Unit Pelayanan Onkologi Radiasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta. **Korespondensi:** ayu.santaningrum@gmail.com

PENDAHULUAN

Kanker adalah penyebab kematian tertinggi kedua di dunia menurut *World Health Organization* (WHO), dengan perkiraan angka kematiannya mencapai lebih kurang 10 juta setiap tahun.¹ Metastasis otak diperkirakan terjadi pada 24-45% pasien kanker serta merupakan jenis tumor otak pada kelompok usia dewasa yang paling sering ditemukan.² Insidensi ataupun prevalensi metastasis otak diketahui terus bertambah seiring dengan laju perkembangan teknik pencitraan. Laju insidensi metastasis otak juga bervariasi antara satu primer kanker dengan lainnya. Metastasis otak paling banyak didapatkan pada kasus kanker paru, melanoma, kanker payudara, kanker ginjal, dan kanker usus.³⁻⁴

Pasien dengan metastasis otak memiliki prognosis yang buruk dengan angka kesintasan rata-rata berkisar dari 3 hingga 18 bulan.⁵ Tata laksana

pilihan utama yang paling banyak diberikan hingga saat ini adalah terapi radiasi, dengan (WBRT), terutama pada kasus dengan lesi multipel. Di balik keberhasilannya memperpanjang kesintasan pasien metastasis otak, pemberian WBRT tidak lepas dari efek neurotoksisitas yang ditimbulkan, mulai dari timbulnya nyeri kepala dan mual, hingga terjadinya gangguan neurokognitif seperti penurunan daya ingat dan penurunan fokus berpikir dalam jangka waktu lebih lanjut, yang berakibat dengan penurunan kualitas hidup pasien.⁶⁻⁷ Gangguan neurokognitif pasca WBRT kemudian mendorong peningkatan penggunaan teknik *stereotactic radiosurgery* (SRS) pada metastasis otak dalam beberapa tahun terakhir, terutama pada pasien dengan jumlah lesi tumor terbatas.

Tinjauan pustaka ini membahas mengenai preservasi fungsi neurokognitif pada pasien metastasis otak yang menjalani radioterapi. Beberapa

strategi dikembangkan untuk menekan defisit neurokognitif di antaranya SRS, (HA)-WBRT, dan pemberian memantine pada WBRT.

Whole-brain radiation therapy (WBRT): Peranan dan Efek Samping Neurokognitif

Pemberian WBRT telah lama menjadi tata laksana utama bagi pasien metastasis otak karena efektif sebagai terapi paliatif untuk pasien simptomatik. WBRT juga efektif mencegah risiko perkembangan lesi metastasis baru. Fraksinasi dosis standar yang diberikan adalah 30 Gy/10 fraksi dan 20 Gy/5 fraksi secara harian. Perubahan skema fraksinasi dosis seperti 37,5 Gy/15 fraksi dan 40 Gy/20 fraksi yang juga lazim digunakan tidak menunjukkan manfaat yang signifikan dalam hal kesintasan, fungsi neurologis, dan keluhan klinis.⁸ WBRT dapat diberikan tunggal sebagai terapi paliatif, kombinasi bersama pembedahan, atau tindakan SRS. Pemberian WBRT pasca operasi menurunkan angka kematian akibat kegagalan neurologis serta menurunkan kekambuhan lokal dan jauh, meskipun tidak berpengaruh terhadap kesintasan pasien.⁹

Pendapat adanya mikrometastasis pada otak akibat proses *seeding* dari tumor secara hematogen membuat WBRT masih banyak digunakan secara luas untuk metastasis otak, meskipun hanya terdapat satu lesi tunggal yang terdeteksi.

Beberapa efek samping akut yang umum terjadi antara lain kerontokan rambut, dermatitis/eritema pada kulit, dan kelelahan. WBRT juga diketahui berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif. Penurunan fungsi kognitif dapat terlihat sejak 3-4 bulan pasca pemberian WBRT melalui pemeriksaan neurokognitif, dengan gejala paling nyata adalah pada daya ingat dan fungsi eksekutif.¹⁰⁻¹¹ melaporkan bahwa pada pasien yang menerima WBRT standar, fungsi neurokognitifnya berkaitan erat dengan kualitas hidup.

Mekanisme penurunan neurokognitif akibat radiasi

Kerusakan fungsi kognitif pasca radiasi kepala diperkirakan terjadi akibat beberapa mekanisme. Salah satu hipotesis yang masih dipegang kuat hingga saat ini adalah penurunan neurogenesis pasca paparan radiasi penguin terhadap prekursor

neural. *Subgranular zone* (SGZ) pada hipokampus dan *subventricular zone* (SVZ) pada ventrikel lateralis dianggap sebagai dua area penting di mana neurogenesis terjadi secara dominan pada dewasa.¹² Dari kedua area tersebut, sel-sel punca saraf multipoten akan menghasilkan progenitor neural yang kemudian memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi neuron dan glia.

Monje dkk. melakukan penelitian untuk menilai efek radiasi terhadap proliferasi neural pada hipokampus tikus, melaporkan adanya penurunan pembentukan neuron baru hingga >95% pasca pemberian WBRT 10 Gy dosis tunggal. Satu bulan pasca radiasi, jumlah prekursor neural yang *viable* pada kelompok perlakuan kembali meningkat, serupa dengan kelompok kontrol (yang tidak mendapatkan radiasi).¹³ Hal ini menunjukkan bahwa ablasi progenitor neural akut akibat radiasi tidak semata-mata menyebabkan penurunan neurogenesis yang terjadi selanjutnya. *Mitotic catastrophes* yang terjadi pada sel pasca pemberian radiasi juga mengakibatkan adanya penurunan laju pertumbuhan sel progenitor neural seiring berjalannya waktu. Inflamasi neural akibat radiasi turut berperan terhadap perubahan jalur perkembangan sel-sel prekursor, namun mekanisme pasti terjadinya perubahan diferensiasi prekursor neural akibat radiasi masih dalam penelitian lebih lanjut.

Selain menimbulkan efek langsung terhadap prekursor neural, radiasi penguin juga menginduksi perubahan pada lingkungan mikro seluler yang berperan besar dalam menghambat terjadinya neurogenesis. Radiasi terhadap prekursor neural menyebabkan terjadinya diferensiasi sel, tetapi efek tersebut sangat tergantung pada lingkungan mikro seluler di sekitarnya. Salah satu contoh digambarkan dalam tinjauan yang ditulis oleh Greene-Schloesser dkk., radiasi terhadap prekursor neural secara *in vitro* mengakibatkan terjadinya diferensiasi pada baik sel neuron dan sel glia, sedangkan secara *in vivo* juga menimbulkan diferensiasi preferensial sepanjang lajur pembentukan astrositik.¹⁴ Penelitian oleh Monje, dkk. sebelumnya juga menunjukkan tidak adanya perbaikan neurogenesis pasca transplantasi prekursor

neural pada girus dentata hewan coba yang diradiasi, ditandai dengan penurunan jumlah neuron baru yang terbentuk. Hal ini menunjukkan keterbatasan manfaat yang bisa diperoleh dari upaya intervensi penggantian progenitor neural seperti transplantasi sel punca, mengingat besarnya peran dari perubahan lingkungan mikro terhadap hasil akhir pembentukan sel dan penurunan neurogenesis.

Kerusakan DNA neuron akibat radiasi pengion juga menyebabkan aktivasi mikroglia (sel kekebalan tubuh di otak) serta sekresi berbagai sitokin pro-inflamasi. Stres oksidatif yang timbul melalui pembentukan radikal bebas pasca pemberian radiasi pada otak mengaktifkan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) serta *interleukin* (IL)-1 β dalam jalur pro-inflamasi.¹⁵ Otak memiliki beban oksidatif dasar yang tinggi dengan antioksidan endogen yang relatif rendah, menjadikan otak sebagai jaringan yang rentan terhadap kerusakan oksidatif. Respon inflamasi pada otak terjadi secara heterogen dengan level sitokin inflamasi serta laju pemulihan yang berbeda pada substruktur tertentu. Respon inflamasi dapat ditemukan terjadi pada hipokampus secara persisten sedangkan banyak struktur lain yang telah menunjukkan pemulihan beberapa bulan pasca paparan radiasi.¹⁶ Peningkatan jumlah mikroglia yang teraktivasi melalui jalur NF-kappaB akibat radiasi pengion memicu produksi TNF- α dan IL-6 yang berperan dalam proses inflamasi.¹⁷

Mikrovaskularisasi juga dianggap berperan penting dalam neurogenesis hipokampus. Pada hipokampus dewasa, sel-sel prekursor neural proliferasi banyak ditemukan di sekitar pembuluh darah kecil. Stimulasi angiogenesis terjadi seiring dengan penarikan sel-sel prekursor tersebut. Pada hipokampus yang menerima paparan radiasi, proses mikrovaskularisasi ini terganggu, secara morfologis tampak pada berkurangnya jumlah kelompok sel-sel prekursor perivaskuler serta bertambahnya jarak dari kelompok sel-sel tersebut ke pembuluh darah terdekat. Proses ini dapat berlangsung selama beberapa bulan pasca radiasi.¹³

Radiasi kepala menyebabkan terjadinya perubahan fungsi sel-sel neuron matur baik secara

morfologis maupun fisiologis. Paparan radiasi pada neuron hipokampus mengakibatkan kerusakan dan perubahan struktur dari dendrit, yang mengakibatkan terjadinya disfungsi dan gangguan sinyal saraf.¹⁸ Dalam penelitiannya, Wu, dkk. menunjukkan adanya ablasi potensiasi jangka panjang pada hipokampus tikus pasca pemberian radiasi.¹⁹ Potensiasi jangka panjang merupakan penguatan hubungan sinaptik pasca stimulasi frekuensi tinggi. Bersama dengan depresi jangka panjang, yang melemahkan kekuatan sinaptik akibat stimulasi frekuensi rendah secara berulang, proses ini dapat meningkatkan efisiensi dari hubungan sinaptik dalam kemampuan pembelajaran dan memori.²⁰

Hipotesis lain menyatakan gangguan mikrovaskuler pasca radiasi mengakibatkan terjadinya iskemia dan neuro-eksitasi toksik.¹⁶ Perubahan vaskuler yang terjadi pasca pemberian radiasi hampir sama dengan proses gangguan pembuluh darah pada demensia vaskuler. Radiasi dapat menyebabkan pembentukan trombus dan oklusi pembuluh darah kecil melalui kematian sel-sel endotel dan perlekatan platelet. Kerusakan vaskuler pasca radiasi juga dapat terjadi akibat penebalan membran basalis dan infiltrasi kolagen dalam lumen. Proses-proses ini selanjutnya mengakibatkan insufisiensi dan infark vaskuler. Iskemia yang terjadi akan mengakibatkan peningkatan kadar glutamat ekstraseluler. Glutamat secara fisiologis diregulasi dan didistribusikan pada celah sinaptik, berperan sebagai neurotransmitter rangsang utama pada neuron korteks dan hipokampus serta aktivator kuat pada reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) pascasinaps. Glutamat mengaktifkan proses pembelajaran dan memori melalui pengikatan dan aktivasi reseptor NMDA. Peningkatan kadar glutamat ekstraseluler yang berlebih akibat adanya kondisi iskemia atau keadaan patologis lainnya akan mengaktifkan reseptor NMDA secara terus-menerus dan menyebabkan masuknya ion kalsium berkepanjangan dalam jumlah yang besar, memicu kondisi toksisitas eksitasi (*excitotoxicity*) neural dan kerusakan sel saraf.²¹ Proses ini akan mengakibatkan gangguan fungsi pembelajaran dan memori, sehingga menyebabkan penurunan fungsi neurokognitif.

Stereotactic Radiosurgery (SRS)

Upaya meminimalisasi kemungkinan morbiditas jangka panjang pasca pemberian WBRT kemudian mendorong penggunaan SRS pada lesi intrakranial terbatas yang memungkinkan pemberian radiasi lebih fokus dengan dosis tinggi. Berdasarkan hasil penelitian RTOG 9508 oleh yang membandingkan WBRT dengan WBRT+SRS, pemberian *booster* SRS pasca WBRT pada pasien metastasis otak dengan jumlah lesi 1-3 meningkatkan kontrol lokal dan skala *Karnofsky Performance Scale* (KPS) serta menurunkan penggunaan steroid pada pasien pasca terapi. Rata-rata kesintasan pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan, namun kesintasan pada pasien dengan lesi tunggal yang mendapatkan *booster* SRS tercatat lebih baik secara signifikan dibandingkan yang hanya mendapatkan WBRT.²²

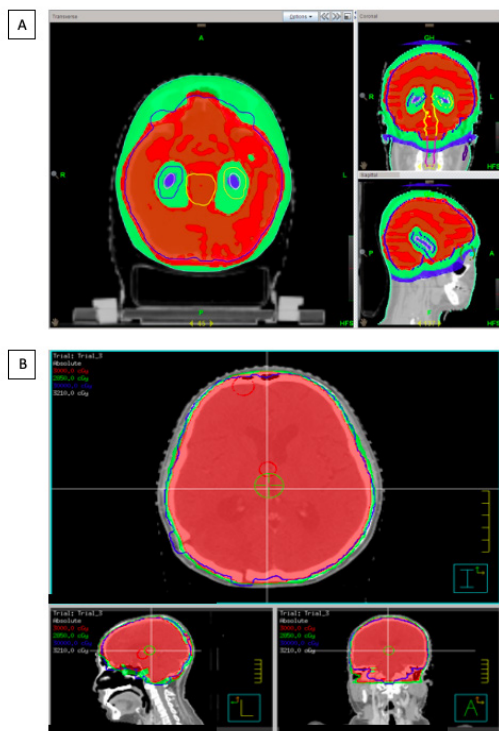
Morbiditas WBRT mendorong peningkatan penggunaan SRS pada metastasis otak dengan lesi intrakranial terbatas. Data yang dikumpulkan oleh Sneed dkk. dari 10 institusi menunjukkan tidak ada perbedaan kesintasan antara pasien yang mendapatkan terapi SRS dengan pasien yang mendapatkan terapi WBRT+SRS.²³ Sebuah penelitian prospektif multi-institusional membandingkan WBRT+SRS dengan SRS saja pada pasien dengan lesi metastasis otak ≤ 4 . Hasilnya, pasien yang hanya mendapatkan SRS saja tanpa dilanjutkan WBRT menunjukkan kekambuhan tumor otak yang lebih tinggi, tetapi tidak berhubungan dengan penurunan fungsi neurologis ataupun peningkatan risiko kematian neurologis (Tabel 1). Terkait dengan kesintasan, tidak didapatkan perbedaan dari kedua kelompok.²⁴

Efek WBRT terhadap fungsi neurokognitif kemudian menimbulkan pertanyaan besar mengenai benefit penambahan WBRT pasca SRS. Chang dkk. melaporkan hasil penelitian acak terkontrol fase III terkait penurunan fungsi neurokognitif pada SRS dengan atau tanpa WBRT pada pasien dengan 1-3 lesi metastasis otak. Pasien yang mendapatkan terapi SRS dan WBRT mengalami penurunan signifikan pada fungsi belajar dan memori dalam 4 bulan pengukuran dibandingkan kelompok pasien yang hanya mendapatkan SRS saja. Studi ini dihentikan lebih awal setelah data 58 pasien terkumpul karena penurunan neurokognitif terus meningkat pada kelompok perlakuan yang mendapatkan WBRT. Pada pasien dengan SRS+WBRT didapatkan peningkatan kontrol lokal dari 67% menjadi 100% dan kontrol jauh 45% menjadi 73%, tetapi didapatkan pula penurunan neurokognitif sebanyak 49% (dibandingkan 23% pada kelompok dengan SRS saja).¹¹ Sahgal dkk. melakukan studi meta-analisis untuk mengevaluasi penggunaan SRS dengan atau tanpa WBRT pada pasien dengan satu hingga empat lesi metastasis otak dikaitkan dengan kesintasan, *local failure*, dan *distant brain failure*. Faktor usia diketahui menjadi faktor prediktor yang signifikan terhadap kesintasan dan *distant brain failure*. Pada pasien dengan usia ≤ 50 tahun, pemberian SRS saja menunjukkan angka kesintasan yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok pasien dengan kelompok usia sama yang mendapatkan SRS dan WBRT, tetapi tidak menunjukkan perbedaan risiko *brain failure* yang bermakna. Risiko *distant failure* secara bermakna lebih tinggi pada pasien SRS saja pada kelompok usia >50 tahun.²⁵ Brown, dkk. memperkuat hasil penelitian ini dan mengungkapkan bahwa pasien yang

Tabel 1. Perbandingan Kesintasan dan Luaran Lain antara *Stereotactic Radiosurgery* dan *Whole-Brain Radiation Therapy* + *Stereotactic Radiosurgery*

	SRS	WBRT+SRS	p
Kesintasan rata-rata	8,0 bulan	7,5 bulan	0,42
Kematian neurologis	19%	23%	0,64
Rekurensi 1 tahun	76%	47%	<0,001
Rekurensi lokal 1 tahun	27,5%	11%	0,002
Rekurensi jauh 1 tahun	64%	42%	0,003
Preservasi neurologis	70%	72%	0,99

WBRT: *whole-brain radiation therapy*; SRS: *stereotactic radiosurgery*



Gambar 1. Ilustrasi Penurunan Sebaran Dosis Radiasi pada Hipokampus pada (A) Hippocampal-Avoidance Whole-Brain Radiotherapy Vs (B) Whole-Brain Radiotherapy Konvensional.³⁷

mendapatkan SRS saja menunjukkan peningkatan kualitas hidup dibanding penambahan WBRT.²⁶ Teknik SRS kini dianggap dapat menjadi pilihan terapi pada metastasis otak dengan jumlah lesi 1-4. Beberapa penelitian klinis terkait penggunaan WBRT dan SRS masih dilakukan hingga saat ini, termasuk pada jumlah lesi multipel.

Hippocampal avoidance whole-brain radiation therapy (HA-WBRT)

Formasi hipokampus merupakan struktur otak yang berpasangan, terletak di ventromedial dari lobus temporalis, di lateral dari kornu temporal ventrikel lateralis. Formasi hipokampus merupakan bagian dari struktur sistem limbic, terdiri dari hipokampus, girus dentata, dan girus parahipokampal.²⁷ Girus dentata diketahui sebagai sebuah struktur yang dinamis dan menjadi tempat neurogenesis pada postnatal atau dewasa yang utama. Ribuan neuron baru diperkirakan terbentuk setiap minggu dan neuron sel granuler baru yang dihasilkan seorang individu cukup untuk menggantikan lapisan sel granuler girus dentata

sepanjang hidupnya.²⁸

Radiasi pengion dapat menimbulkan perubahan neurogenesis yang mengganggu fungsi hipokampus. Cedera otak pasca radiasi dapat diamati pada apoptosis sel-sel punca saraf pada girus dentata hipokampus yang terjadi pasca paparan radiasi dosis tunggal 10 Gy terhadap tikus percobaan.²⁹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Mizumatsu, dkk., apoptosis sel-sel punca pasca radiasi *whole-brain* mencit dosis tunggal terjadi secara *dose-dependent*, dan memuncak pada 12 jam pasca paparan, diikuti oleh adanya penurunan jumlah sel-sel yang mengalami proliferasi juga sel saraf imatur pada SGZ hipokampus.³⁰ Penurunan neurogenesis dihubungkan dengan gangguan neurokognitif pada hewan coba dalam penelitian pemberian radiasi otak, baik dosis tunggal maupun dosis terfraksinasi.³¹⁻³²

Upaya preservasi fungsi hipokampus dalam pemberian radiasi pada akhirnya dapat diterapkan seiring dengan kemajuan teknik radiasi. Teknik *intensity-modulated radiotherapy* (IMRT) digunakan untuk menghindari area sel punca saraf hipokampus secara konformal, yang kemudian disebut sebagai teknik (HA-WBRT).³³⁻³⁴ Prinsip utama HA-WBRT tidaklah semata-mata mempreservasi komponen hipokampus secara anatomis ataupun fisiologis, tetapi mengutamakan preservasi kompartemen punca saraf yang bersifat radiosensitif dan secara spesifik berkaitan dengan pembentukan memori. Dengan teknik ini, dosis rata-rata yang diterima oleh kompartemen punca saraf dapat dikurangi hingga minimal 80%, dengan tetap mempertahankan homogenitas dan sebaran dosis yang baik pada parenkim *whole-brain* (Gambar 1, terlampir). Tidak seperti pada WBRT konvensional di mana dosis 30 Gy akan tersebar homogen pada seluruh lapangan otak termasuk hipokampus, dalam perencanaan teknik HA-WBRT dosis median untuk hipokampus mencapai 5,5 Gy (D_{max} 12,8 Gy) dan 7,8 Gy (D_{max} 15,3 Gy) untuk radiasi menggunakan *helical tomotherapy* dan LINAC.³³

Gondi dkk. menunjukkan benefit neurokognitif dari penekanan dosis yang diterima hipokampus pada pemberian WBRT melalui sebuah penelitian

fase II, *single-arm*, dengan memberikan teknik HA-WBRT 30 Gy dalam 10 fraksi (RTOG 0933).³⁵ Luaran utamanya adalah pengukuran *Hopkins Verbal Learning Test-Revised for Delayed Recall* (HVLTR DR) pasca 4 bulan dibandingkan dengan kelompok *historical control* pada sebuah penelitian fase 3 yang dilakukan oleh Mehta, dkk.³⁶ (5.5% Dari 42 pasien yang dapat dianalisis, HA-WBRT menunjukkan preservasi memori yang lebih besar, yaitu melalui penurunan relatif rata-rata HVLTR DR pasien sebesar 7% dibandingkan kelompok *historical control* yang menerima WBRT konvensional yang menunjukkan penurunan sebesar 30%.

Hasil penelitian RTOG 0933 kemudian digabungkan dengan hasil penelitian RTOG 0614 (akan dibahas lebih lanjut pada pembahasan penggunaan memantine) dan dikembangkan dalam dua uji coba prospektif menilai peranan WBRT dan memantine dengan atau tanpa HA; pertama, NRG Oncology CC001 fase III acak multisenter pada pasien dengan metastasis otak; kedua, yang saat ini masih berlangsung, NRG CC003 uji coba fase II/III pada *prophylactic cranial irradiation* (PCI) pasien kanker paru sel kecil stadium lanjut maupun awal yang telah menjalani kemoterapi. Pada penelitian NRG CC001, pasien yang mendapatkan HA-WBRT dan memantine menunjukkan risiko kegagalan kognitif yang secara bermakna lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang mendapat WBRT dan memantine (rasio Hazard (HR) 0,76; interval kepercayaan [IK] 95% 0,60-0,98; $p=0,03$), tetapi tidak menunjukkan perbedaan dalam hal toksisitas, *progression-free survival* (PFS) intrakranial, maupun *overall survival* (OS).³⁷ Perlu diingat terdapat beberapa kriteria eksklusi pasien dalam penelitian ini, dua di antaranya adalah keterlibatan leptomeningeal dan adanya lesi dalam jarak 5 mm dari hipokampus.

Penerapan teknik HA-WBRT dapat dipertimbangkan sebagai standar perawatan pasien yang memenuhi syarat untuk mendapatkan WBRT dan diharapkan hidup lebih lama dari 4 bulan meskipun masih menemui beberapa kontroversi dan kendala. Salah satu kontroversi yang dinilai penting adalah faktor biaya, perbedaan biaya dasar antara metode 3D-CRT dan teknik radioterapi canggih untuk

HA-WBRT cukup signifikan, sehingga pengambilan keputusan untuk menyeleksi pasien perlu kehati-hatian, terutama berkaitan dengan kesintasan jangka panjang dan kualitas hidup. Belum semua senter radioterapi memiliki kemampuan untuk melakukan teknik IMRT, terutama di negara berpendapatan rendah. Belum dapat ditentukan secara jelas apakah implementasi HA-WBRT yang lebih mahal akan setimpal dengan probabilitas pencegahan penurunan neurokognitif yang didapatkan, sehingga mungkin diperlukan langkah analisis efektivitas biaya dalam implementasi teknik tersebut, khususnya pada negara-negara berpendapatan rendah dan menengah. HA-WBRT merupakan pengembangan dari WBRT konvensional, kekurangannya adalah memerlukan teknik radiasi yang lebih canggih dan ketersediaan MRI, sehingga tidak semua senter dapat melakukannya. Efek samping yang ditimbulkan adalah sama dengan WBRT, dengan risiko defisit neurologis yang lebih rendah dibandingkan WBRT konvensional.

Penggunaan memantine: antagonis reseptor NMDA

Hipotesis vaskuler cedera otak akibat radiasi menghubungkan terjadinya percepatan aterosklerosis dan mikroangiopati dengan insufisiensi dan infark vaskuler, menunjukkan mekanisme yang serupa dengan *small vessel disease* pada demensia vaskuler.²⁸ Hal ini mendorong penelitian untuk mengetahui adanya peranan terapi demensia vaskuler dalam mencegah atau mengurangi defisit neurokognitif akibat radiasi.

Stimulasi berlebih reseptor NMDA dapat terjadi akibat iskemia dan mengakibatkan terjadinya kondisi toksisitas eksitasi (*excitotoxicity*) neural. Hal ini mendasari pemikiran bahwa agen senyawa yang memblokir stimulasi patologis reseptor NMDA dapat membantu melindungi kerusakan sel saraf lebih lanjut pada pasien dengan demensia vaskuler,³⁸ salah satunya adalah memantine. Memantine adalah suatu antagonis reseptor NMDA yang efek neuroprotektifnya dinilai cukup efektif digunakan pada pasien demensia vaskuler dan Alzheimer.³⁹⁻⁴⁰

Efektivitas memantine mendorong RTOG menginisiasi sebuah penelitian yaitu RTOG 0614

untuk mengukur potensi efek protektif memantine terhadap fungsi neurokognitif pada pasien yang menjalani terapi WBRT. Penelitian acak terkontrol ini membandingkan WBRT dan memantine (WBRT+M) dengan WBRT dan plasebo. Jumlah pasien yang terlibat sebanyak 554 orang dengan pemberian memantine atau placebo selama 24 minggu sejak menjalani radiasi. Pasien menerima dosis WBRT 37,5 Gy dalam 15 fraksi. Pada kelompok perlakuan, memantine ditoleransi dengan baik. Pasien yang mendapatkan memantine secara umum menunjukkan fungsi kognitif yang lebih baik; pemberian memantine memperlambat terjadinya penurunan fungsi kognitif serta menekan laju penurunan memori, fungsi eksekutif, dan kecepatan berpikir dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tidak didapatkan perbedaan PFS maupun OS pada kedua kelompok, serta tidak ditemukan perbedaan yang signifikan dalam hal toksisitas radiasi.⁴¹ Memantine kini digunakan secara rutin pada WBRT di Amerika Serikat. Memantine juga telah digunakan dalam penelitian NRG CCC001 fase III mengenai HA-WBRT. Dosis memantine diberikan sebagai berikut: 5 mg dosis pagi minggu I, 5 mg dua kali dosis per hari minggu II, dosis pagi 10 mg dan petang 5 mg minggu III, dan 10 mg dua kali dosis per hari minggu IV-XXIV. Untuk formula lepas lambat, maka memantine diberikan sebagai berikut: 7 mg per hari minggu I, 14 mg per hari minggu II, 21 mg per hari minggu III, dan 28 mg per hari minggu IV-XXIV.

KESIMPULAN

Penatalaksanaan tumor metastasis otak masih menjadi tantangan dalam ilmu onkologi. Pemberian WBRT masih menjadi pilihan yang dilakukan di berbagai senter radioterapi, meskipun diketahui menyebabkan penurunan fungsi kognitif pasien. Teknik SRS menunjukkan penurunan dan perlambatan laju defisit neurokognitif sehingga dapat menjadi pilihan terapi pada pasien metastasis otak dengan jumlah lesi yang terbatas (1-4). Teknik HA-WBRT menunjukkan kemampuan preservasi fungsi neurokognitif, terutama fungsi memori. Penambahan memantine pada WBRT telah melewati uji fase III, terbukti menekan laju penurunan memori, fungsi eksekutif dan kecepatan berpikir. Kombinasi HA-WBRT dan memantine menunjukkan preservasi

fungsi neurokognitif yang signifikan dan memuaskan. Berbagai penelitian dan kajian yang lebih seksama masih diperlukan demi mendapatkan strategi radiasi yang optimal dan efisien dalam meningkatkan kualitas hidup dan kesintasan pasien kanker dengan metastasis otak.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Cancer [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Dirven L, Taphoorn MJB. Epidemiology of central nervous system metastases. In: Central Nervous System Metastases [Internet]. Springer International Publishing; 2019. p. 3–14. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-23417-1_1
3. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: A population-based study. *Neuro Oncol* [Internet]. 2017 Nov 1;19(11):1511–21. Available from: [/pmc/articles/PMC5737512/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
4. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology [Internet]. 1st ed. Vol. 149, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2018. 27–42 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00002-5>
5. Ippen FM, Aquilanti E, D’Couto H, Grosch J, Brastianos PK. Genomic characterization of brain metastases: Implications for precision medicine. In: Central Nervous System Metastases [Internet]. Springer International Publishing; 2019. p. 43–58. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-23417-1_4
6. Li J, Bentzen SM, Li J, Renschler M, Mehta MP. Relationship Between Neurocognitive Function and Quality of Life After Whole-Brain Radiotherapy in Patients With Brain Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(1):64–70.
7. Dhermain F, Barani IJ. Complications from radiotherapy. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2016. p. 219–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26948357/>
8. Tsao MN, Xu W, Wong RKS, Lloyd N, Laperriere N, Sahgal A, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(1).
9. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. *J Am Med Assoc*. 1998;280(17):1485–9.

10. Brown PD, Ballman K V, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1049–60.
11. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 Nov;10(11):1037–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19801201/>
12. Gonzalez-Perez O. Neural stem cells in the adult human brain. *Biol Biomed Rep* [Internet]. 2012;2(1):59–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23181200>
13. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* [Internet]. 2002 Aug 5;8(9):955–62. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm749>
14. Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, Shaw EG, Wheeler KT, Chan MD. Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol*. 2012;2 JUL(July):1–18.
15. Lee WH, Sonntag WE, Mitschelen M, Yan H, Lee YW. Irradiation induces regionally specific alterations in pro-inflammatory environments in rat brain. *Int J Radiat Biol* [Internet]. 2010 Feb;86(2):132–44. Available from: </pmc/articles/PMC2827151/>
16. Wilke C, Grosshans D, Duman J, Brown P, Li J. Radiation-induced cognitive toxicity: Pathophysiology and interventions to reduce toxicity in adults. *Neuro Oncol* [Internet]. 2018 Apr 9;20(5):597–607. Available from: </pmc/articles/PMC5892147/>
17. Lumniczky K, Szatmári T, Sáfrány G. Ionizing radiation-induced immune and inflammatory reactions in the brain. *Front Immunol*. 2017;8:1–13.
18. Parihar VK, Limoli CL. Cranial irradiation compromises neuronal architecture in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013 Jul 30;110(31):12822–7. Available from: </pmc/articles/PMC3732939/>
19. Wu PH, Coultrap S, Pinnix C, Davies KD, Tailor R, Ang KK, et al. Radiation induces acute alterations in neuronal function. *PLoS One* [Internet]. 2012 May 25;7(5):37677. Available from: </pmc/articles/PMC3360766/>
20. Massey P V, Bashir ZI. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function [Internet]. Vol. 30, *Trends in Neurosciences*. Trends Neurosci; 2007. p. 176–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17335914/>
21. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. Vol. 115, *Progress in Neurobiology*. Elsevier Ltd; 2014. p. 157–88.
22. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2004 May 22;363(9422):1665–72. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673604162508/fulltext>
23. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, Sanghavi SN, Chappell R, Buatti JM, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2002 Jul 1;53(3):519–26. Available from: <http://www.redjournal.org/article/S0360301602027700/fulltext>
24. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2006;295(21):2483–91.
25. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: Individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2015;91(4):710–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.10.024>
26. Brown PD, Jaeckle K, Ballman K V, Farace E, Cerhan JH, Keith Anderson S, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2016 Jul 26;316(4):401–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
27. Splittgerber R. *Snell's clinical neuroanatomy*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. 527 p.
28. Monje ML, Palmer T. Radiation injury and neurogenesis. *Curr Opin Neurol*. 2003 Apr;16(2):129–34.
29. Peißner W, Kocher M, Treuer H, Gillardon F. Ionizing radiation-induced apoptosis of proliferating stem cells in the dentate gyrus of the adult rat hippocampus. *Mol Brain Res*. 1999 Jul 23;71(1):61–8.
30. Mizumatsu S, Monje ML, Morhardt DR, Rola R, Palmer TD, Fike JR. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer*

- Res. 2003;63(14):4021–7.
31. Yoneoka Y, Satoh M, Akiyama K, Sano K, Fujii Y, Tanaka R. An experimental study of radiation-induced cognitive dysfunction in an adult rat model. *Br J Radiol.* 1999 Dec;72(864):1196–201.
 32. Raber J, Rola R, LeFevour A, Morhardt D, Curley J, Mizumatsu S, et al. Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis. *Radiat Res.* 2004 Jul;162(1):39–47.
 33. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, Tewatia D, Rowley H, Kuo JS, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a “how-to” technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Nov;78(4):1244–52.
 34. Hsu F, Carolan H, Nichol A, Cao F, Nuraney N, Lee R, et al. Whole Brain Radiotherapy With Hippocampal Avoidance and Simultaneous Integrated Boost for 1-3 Brain Metastases: A Feasibility Study Using Volumetric Modulated Arc Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Apr 1;76(5):1480–5.
 35. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): A phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3810–6.
 36. Mehta MP, Shapiro WR, Phan SC, Gervais R, Carrie C, Chabot P, et al. Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Mar;73(4):1069–76.
 37. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020 Apr;38(10):1019–29.
 38. Lancelot E, Beal MF. Glutamate toxicity in chronic neurodegenerative disease. *Prog Brain Res.* 1998;116:331–47.
 39. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol.* 2002 Nov;17(6):297–305.
 40. Orgogozo J-M, Rigaud A-S, Stöffler A, Möbius H-J, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke.* 2002 Jul;33(7):1834–9.
 41. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol.* 2013 Oct;15(10):1429–37.